

**Zur Wirkungsweise und Wertigkeit
von Xylit und Glucose
bei Stoffwechselgesunden
und Leberkranken**

Benno Übelmesser

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

ZUR WIRKUNGSWEISE UND WERTIGKEIT
VON XYLIT UND GLUCOSE
BEI STOFFWECHSELGESUNDEN UND LEBERKRANKEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Benno Übelmesser
aus
Weiden

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Kopetz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1973



Mein besonders herzlicher Dank gilt
Herrn Prof. Dr. med. K. KOPETZ für die unermüd-
liche, stets wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Frau Chr. EITSCHBERGER danke ich für die
großzügige Unterstützung im Labor.

MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Besprechung der bisherigen Veröffentlichungen über Xylit	1
2. Begründung und Ziel der vorliegenden Arbeit	9
II. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	14
III. ERGEBNISSE	18
1. Stoffwechseleränderungen nach Xylitbelastung bei stoffwechselgesunden und leberkranken Probanden unter Berücksichtigung der Insulinsekretion	18
2. Einige Besonderheiten der xylitinduzierten Insulinsekretion beim Menschen	26
3. Vergleich der Stoffwechseleränderungen nach Xylit- und Glucosebelastung bei leberkranken und Stoffwechselgesunden	30
IV. DISKUSSION	37
1. Zur Methode	37
2. Xylit und Insulinsekretion	38
3. Die Auswirkung der Lebercirrhose auf xylit- und glucoseinduzierte Stoffwechseleränderungen	43
4. Schlußfolgerungen	47
V. ZUSAMMENFASSUNG	50
VI. TAFELN	52
VII. LITERATURVERZEICHNIS	65
VIII. LEBENSLAUF	76

ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AMP	Adenosinmonophosphat
IRI	immunreaktives Insulin
NFS	nichtveresterte Fettsäuren
n	Anzahl der Versuchspersonen
$\bar{x}$	Mittelwert
Σ	Summe
K_G	Glucoseassimilationskoeffizient
L_O	Leberkranke ohne Insulianstieg nach Xylitbelastung
L_M	Leberkranke mit Insulianstieg nach Xylitbelastung
G_O	Stoffwechselgesunde ohne Insulin- anstieg nach Xylitbelastung
G_M	Stoffwechselgesunde mit Insulin- anstieg nach Xylitbelastung
N_1	1. Nüchternwert
N_2	2. Nüchternwert
a.	arteria
v.	vena
^{14}C	radioaktiver Kohlenstoff
min	Minuten
Cal	Kilocalorien
g	Gramm
μg	Mikrogramm
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
l	Liter
ml	Milliliter
μMol	Mikromol
μVal	Mikroval
μU	Mikroeinheiten (Insulin)

E I N L E I T U N G

1. Zusammenfassung der bisherigen Veröffentlichungen über Xylit

1956 wiesen TOUSTER et al. (90) den fünfwertigen Zuckeralkohol Xylit als natürliches Zwischenprodukt im Kohlenhydratstoffwechsel nach. Er entsteht im Rahmen des Glucuronsäure-Xylulose-Zyklus bei der Umwandlung von L-Xylulose zu D-Xylulose (63) (Abb. 1). Als beteiligte Enzyme sind die D-Xylulose bildende NAD-spezifische Xylitdehydrogenase und die L-Xylulose bildende NADP-spezifische Xylitdehydrogenase bekannt, die aus Mitochondrien extrahiert werden konnten (38).

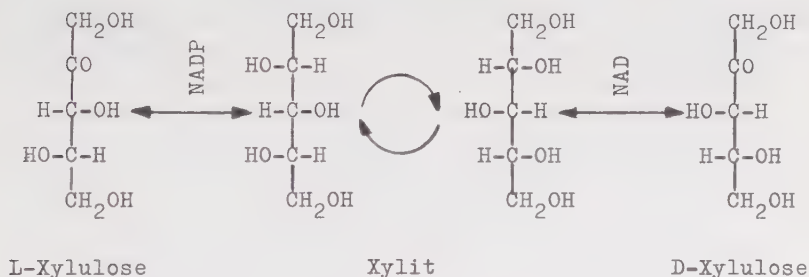


Abb. 1: Die Umwandlung von L-Xylulose zu D-Xylulose

HOLLMANN (39) schätzt, daß 5% der Glucose über den Glucuronsäure-Xylulose-Zyklus abgebaut werden. Es gibt Hinweise dafür, daß bei zuckerkranken Personen der Glucosedurchsatz auf diesem Stoffwechselweg erhöht ist (93). Die Bedeutung des Zyklus für den intermediären Stoffwechsel des Menschen ist allerdings noch unklar (91).

Die Studien über die endogene Bildung und Verwertung von Xylit lenkten das Interesse auf Fragen, die den Abbau und die Wirkung von exogen verabreichtem Xylit betrafen, zumal

Verträglichkeit, der Nährwert und die pharmakodynamischen Wirkungen dieses Kohlenhydrates untersucht. Über die Ergebnisse wird in den folgenden Abschnitten kurz berichtet.

Xylit wird von Mensch und Tier gut verwertet. Bei intravenöser Gabe von 1g stellten BÄSSLER et al. (5) beim Menschen 5 min nach der Injektion mit 3,5 mg% eine überraschend geringe Serumkonzentration dieser Substanz fest. Diese Tatsache findet ihre Erklärung in dem großen Verteilungsraum des Pentitols, der als 40% des Körpergewichts angegeben wird. Aus den Ergebnissen von MEHNERT et al. (65) und SPITZ und RUBINSTEIN (86) kann man ein ähnliches Volumen errechnen. Genauere Untersuchungen weisen diese Verteilung als komplexen Vorgang aus, bei dem drei Phasen zu unterscheiden sind: zunächst die Verteilung im intravasalen Raum, dann im Interstitium, schließlich das Eindringen des Xylits in die Zellen (8). Die Elimination aus dem Blut erfolgt beim Menschen mit einer Halbwertszeit von 20 min (8, 86). Dies gilt auch für frühgeborene Säuglinge (8), für ältere Personen sowie für Leber- und Nierenkranke (65, 86).

Der Abbau des exogen zugeführten Xylits geschieht im Gegensatz zum endogen entstandenen ausschließlich im Cytoplasma (7). Der erste Schritt, die Oxydation zu D-Xylulose, wird durch die cytoplasmatische Polyoldehydrogenase katalysiert. Ein Vergleich mit den Aktivitäten der anderen speziell am Xylitstoffwechsel beteiligten Enzyme (Xylulokinase, Transketolase) zeigt, daß die Dehydrierung geschwindigkeitsbestimmend ist. Die Verteilung der Polyoldehydrogenase in den verschiedenen Geweben gibt deshalb Auskunft über den Umfang des dort möglichen Xylitabbaus. Die höchste Aktivität dieses Enzyms wurde in der Leber gefunden.

BÄSSLER et al. (7) nehmen an, daß bei der Ratte 80-90% des gesamten verabreichten Xylits in diesem Organ verwertet werden. MÜLLER et al. (70) bestimmten beim Kaninchen die Leberdurchblutung und die Xylitkonzentration im arteriellen Blut und im Blut der Lebervene und ermittelten daraus

einen hepatischen Umsatz von $70,1\% \pm 11,1\%$. Diesen Ergebnissen entsprechen die Befunde über die ^{14}C -Retention im Glykogen von Leber und Gesamtmuskulatur nach Gabe von markiertem Xylit (82). Aber auch für des Fettgewebe (50,74), die Erythrozyten (1, 6), für den Herzmuskel (10) und die Nebennieren (72) ist die Fähigkeit, Xylit zu verwerten nachgewiesen. Bezüglich des Gehirnstoffwechsels liegen noch keine entsprechenden Angaben vor.

Xylit wird in der Niere filtriert, aber nicht rückresorbiert (70). Nach intravenöser Belastung werden bei Normalpersonen, Diabetikern und Leberkranken etwa 10% im Harn ausgeschieden (64). Bei oraler Verabreichung von 200g Xylit/die wurden aber nie mehr als 1% der Dosis im 24-Stunden-Urin gefunden (22).

Der Xylitstoffwechsel ist unabhängig vom Insulin. Es wurde gezeigt, daß dieses Hormon keinen Einfluß auf die Permeabilität der Zellmembran für Xylit und auf die Oxydation zu CO_2 hat (4, 82).

Xylit wird von der Ratte, vom Kaninchen und vom Menschen langsamer als Glucose, aber nahezu vollständig resorbiert (7, 19). Verschiedene Beobachtungen weisen die Resorption als passiven Diffusionsprozeß aus (70).

Der Zuckeralkohol ist für Tier und Mensch gut verträglich (57). Perorale Gabe von 75g Xylit pro Tag führte bei gesunden Versuchspersonen zu keinen signifikanten Nebenwirkungen. Nach Angaben der Probanden ist die Süßkraft dieses Pentitols ebenso groß wie die der Saccharose (22).

Bei zugeführten Mengen bis 220g/die wurden vermehrt Durchfälle, Flatulenz und Aversion gegen Süßigkeiten beobachtet. Diese Erscheinungen blieben aber aus, wenn die Gesamtdosis gleichmäßig über den Tag verteilt wurde (21). Nach FÖRSTER (27) sollen aber oral über längere Zeit nicht mehr als 30-50g/die gegeben werden. In Langzeitversuchen mit Ratten konnte allerdings ein Verschwinden der anfänglichen Diarrhoe nach einigen Tagen trotz unveränderter Dosis festgestellt werden (56). Dieses Phänomen wird mit der adap-

tativen Beschleunigung der Resorption erklärt. Das biochemische Substrat der Adaptation ist die Aktivitätserhöhung der unspezifischen Polyoldehydrogenase in der Leber (7,42). Man kann annehmen, daß durch diese Enzyminduktion Xylit schneller aus dem Serum eliminiert wird, der Serumspiegel nach oraler Belastung dadurch weniger ansteigt, und auf Grund des größeren Konzentrationsgefälles von Dünndarmlumen zum Blut die Diffusion entsprechend dem Fick'schen-Gesetz rascher erfolgt.

Der Brennwert des Xylits beträgt 4,06 Cal/g (57). Glucose liefert vergleichsweise nur 3,75 Cal/g. Da im Organismus die Energiebereitstellung für endergone Prozesse durch energiereiche Verbindungen, vor allem durch ATP erfolgt, gibt die Ausbeute an ATP beim Abbau von Xylit genauere Auskunft über die Bedeutung dieser Substanz als Energiequelle. HORECKER (40) errechnete bei vollständigem Abbau von Xylit zu CO_2 einen Gewinn von 36 Äquivalenten ATP, für Glucose 32 Äquivalente. In Übereinstimmung damit steht die Beobachtung, daß das anorganische Phosphat im Serum nach Xylit stärker als nach Glucose abfällt (94). Experimentell konnte bestätigt werden, daß sich das Pentitol zur peroralen und parenteralen Ernährung eignet (56). Ratten zeigten keine Unterschiede bezüglich Wachstum, Nahrungsverwertung, und Fertilität, wenn in ihrem Standardfutter 10% der Kalorien als Glucose oder als Xylit angeboten wurden. Diese Ergebnisse können auch auf den Menschen übertragen werden, da er sich hinsichtlich der Umsatzkapazität und des Resorptionsvermögens bezogen auf 1kg Körpergewicht von der Ratte nicht wesentlich unterscheidet. LANG (56) schätzt, daß die Kapazität der Stoffwechselwege des Xylits ausreicht, um 10-15% des Kalorienbedarfs zu decken.

Besondere Beachtung fand die Wirkung des Pentitols auf die Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit, nachdem solche Untersuchungen gewisse Rückschlüsse auf die Art und den Umfang intrazellulärer Prozesse erlauben. Xylit führt zur Veränderung einer Reihe von Stoffwechselformen im Inter-

stitium und im Serum.

Beim Hund bewirkt eine schnelle Infusion von 0,1g/kg Körpergewicht einen wesentlich stärkeren Anstieg des immunreaktiven Insulins (IRI) als eine gleiche Menge Glucose, obgleich das Pentitol im Gegensatz zur Glucose insulinunabhängig verwertet wird. Bei Erhöhung der Dosis steigt die Insulinsekretion nach Xylit unverhältnismäßig stärker an als nach Glucose. Die Hyperinsulinämie dauert bis zu drei Stunden (35, 55). Auch peroral verabreichter Xylit bewirkt eine stärkere Insulinausschüttung als Glucose (55). Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß große Unterschiede zwischen den einzelnen Spezies bestehen (53). Beim Menschen sind die Ergebnisse nicht einheitlich. GESER et al. (29) konnten nach einer Infusion von 0,8g/kg Körpergewicht keinen signifikanten Anstieg des IRI nachweisen. Andere Arbeitsgruppen fanden aber bei einigen Versuchspersonen eine deutliche Insulinsekretion (36, 49, 95). SPITZ und RUBINSTEIN (86) berichten über eine Erhöhung des Insulinspiegels im Serum bei gesunden und nierenkranken Probanden 5 min nach Injektion von 0,3g Xylit pro kg Körpergewicht (86). Es wurde gezeigt, daß Xylit eine unmittelbare Wirkung auf das endokrine Pankreas ausübt (54, 68, 69). Dieser Effekt konnte durch gleichzeitige Infusionen von Adrenalin oder Diazoxid unterdrückt werden. Bei Inkubation von Inselzellen mit Glucose oder Xylit ließ sich die Insulinfreisetzung durch Adrenalin in jedem Fall hemmen, Theophyllin hatte nur auf die glucoseinduzierte Insulinsekretion einen Einfluß (68, 69). Die Frage, warum hinsichtlich der Insulinsekretion nach Xylit so große Unterschiede zwischen einzelnen Spezies, ja sogar zwischen verschiedenen Individuen derselben Spezies besteht, läßt sich bis jetzt noch nicht beantworten.

Auch bezüglich des Verhaltens der Serumglucose nach Xylitbelastung sind die Befunde zum Teil widersprüchlich. HIRATA et al. (35) berichten von einer prompten Senkung des Blutzuckers bei narkotisierten Hunden bis zur 30. Minute

nach dem Ende der Injektion. Unter offensichtlich gleichen Versuchsbedingungen fanden KUZUYA et al. (55)-trotz gleich starker Insulinsekretion - bis zur 30. Minute einen leichten Anstieg der Serumglucose, anschließend einen Abfall bis zur 60. Minute. Eine insulininduzierte Hypoglykämie bei Ratten konnte durch Xylit beseitigt werden (75). Andererseits wird aber auch bei dieser Art eine xylitbedingte Insulinfreisetzung beschrieben (69). Beim gesunden Menschen jeden Alters, aber auch bei Leber- und Nierenkranken steigt die Glucose nicht oder nur gering an (65, 66, 86). Der Effekt ist nach Xylit jedenfalls weniger ausgeprägt als nach gleicher Menge Fructose oder Sorbit (83). Diabetiker verhielten sich zum Teil ähnlich (65). YAMAGATA et al. (96) jedoch beobachteten bei dieser Gruppe eine signifikante Erhöhung der Glucose.

Xylit wird in Erythrozyten, vermutlich aber auch in anderen Geweben zu Lactat abgebaut (1, 6). Intravenöse Xylitgabe führt zu einer Erhöhung der Serumkonzentration (65, 44, 96), die aber geringer ist als nach Glucose- oder Fructosebelastung (27). Einige Autoren (44, 96) stellten bei Diabetikern und Leberkranken einen gegenüber Normalpersonen signifikant größeren Lactatanstieg fest. Pyruvat fällt bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern nach intravenös verabreichtem Xylit ab. Patienten mit Lebercirrhose zeigten diesen Effekt nicht (44). Die nichtveresterten Fettsäuren (NFS) im Serum sind nach Xylitinfusion signifikant erniedrigt. Dies wurde in Tierexperimenten (51, 70), bei gesunden Erwachsenen (29, 30, 86, 96), aber auch bei Kindern (3, 52), Nierenkranken (86) und Diabetikern (96) nachgewiesen. Die Ursache hierfür wird von KUHFAHL (50) und OPITZ (74) in einer verminderten Freisetzung aus dem Fettgewebe gesehen. Bei Inkubation des epididymalen Fettgewebes normaler und alloxan-diabetischer Ratten mit Xylit erfolgt im Medium eine Abnahme der NFS bei gleichzeitig gesteigerter Lipolyse (Glycerinanstieg). Es wird deshalb von den meisten Autoren die Reesterifikation der Fettsäuren mit Hilfe von Glycerin -1-P, das beim Xylitabbau entstehen soll, für den erniedrigten Serumspiegel

verantwortlich gemacht. Der Nachweis einer Glycerin -1-P-Bildung nach Xylit steht allerdings noch aus. Auch die Ketokörper können durch Xylitinfusionen - in gleichem Maße wie durch Fructose oder Glycerin - gesenkt werden(3). Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei Stoffwechselstörungen, die mit einer erhöhten Fettsäureoxdation und Ketoacidose einhergehen, z.B. bei alloxandiabetischen Ratten (3), bei Diabetikern(30, 25, 89), während einer Operation (97) und in der postoperativen Phase (34, 84). Aber auch bei gesunden Kindern konnte eine Senkung dieser Metabolite im Serum durch Xylit nachgewiesen werden (52).

Durch seine rasche Metabolisierung und durch seinen hohen Nährwert normalisiert Xylit den intra- und postoperativ erhöhten Eiweißabbau, der die unter solchen Bedingungen gesteigerte Gluconeogenese unterhält (92). Die Stickstoffausscheidung im Harn wird dadurch vermindert (84). Auch eine Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Xylit wurde nachgewiesen (27).

Eine bemerkenswerte Wirkung auf die Nebennierenrinde der Ratte wird von OHNUKI (72) mitgeteilt. Nach vierwöchiger Gabe von 5ml/die einer 10% Xylitlösung finden sich im Serum erhöhte 11-Hydroxycorticosteroide. Eine Suppression der Corticosteronausschüttung durch längere Prednisolonbehandlung kann verhindert werden, wenn täglich, wie oben beschrieben, Xylit mitverabreicht wird. Inwieweit dieser Befund und die ebenfalls beschriebene Reduktion von Methämoglobin auf eine veränderte Konzentration der Pyridinnucleotide in den Zellen zurückzuführen ist, konnte noch nicht geklärt werden (1). Schwer verständlich ist auch die Beobachtung, daß mit cholinfreier Ernährung bei der Ratte keine Fettleber erzeugt werden kann, wenn das Futter etwa 10% Xylit enthält (73).

2. Begründung und Ziel der vorliegenden Arbeit

Auf Grund seiner günstigen Eigenschaften und Wirkungen wird Xylit in der Klinik vor allem bei Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bzw. beim Mißverhältnis von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel eingesetzt (25, 52, 64, 89). Als besondere Indikationen gelten:

- a) Ketonämie bei Kindern
- b) Coma diabeticum
- c) intra- und postoperative Ketoacidose
- d) parenterale Ernährung

Zusätzlich wird Xylit als Ersatzzucker für Diabetiker empfohlen (64).

Auch Parenchymerkrankungen der Leber können mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einhergehen. Etwa 50% der Patienten mit Lebercirrhose haben einen erniedrigten Glucose-assimilationskoeffizienten (17, 48, 80). Die Diabetes Häufigkeit in diesem Personenkreis ist mit 12% gegenüber einem unausgewählten Bevölkerungskollektiv - 1,7% - stark erhöht (71). Wie KOPETZ et al. (47, 48) zeigen konnten, unterscheiden sich aber auch leberkranke Personen mit normalem K_G -Wert durch eine Hyperinsulinämie nach Glucose- und Tolbutamidbelastung deutlich von Stoffwechselgesunden. Als Faktoren, denen bei der Verminderung der Glucosetoleranz im Verlauf einer Lebercirrhose eine Bedeutung zukommen könnte, werden genannt (46):

- a) Störung der Blutzuckerregulation durch Veränderung des Leberkreislaufs und der Leberzellfunktion, sowie durch Verminderung des gesamtaustauschbaren Kaliums
- b) Insulinantagonismus durch Erhöhung der nichtveresterten Fettsäuren im Serum und durch verstärkte Sekretion insulinantagonistisch wirkender Hormone
- c) Gleichzeitiges Bestehen einer chron. Pankreatitis

Unter welchen Bedingungen und über welchen Mechanismus sich aus einer reduzierten Glucosetoleranz der ausgeprägte Diabetes entwickelt, ist noch nicht vollständig geklärt. Weitgehende Einigkeit besteht aber darüber, daß eine Funktionsstörung der β -Zellen des Pankreas und eine daraus resultierende ungenügende Insulinproduktion für die Ausbildung dieser Stoffwechselstörung verantwortlich sind (14). Eine entsprechende Prädisposition von Seiten des Erbguts dürfte dabei eine Rolle spielen.

Es ist aber nicht zu bezweifeln, daß auch Umweltfaktoren die Entwicklung des Diabetes beeinflussen. RENOLD et al. (79) weisen darauf hin, daß die Häufigkeit dieser Erkrankung in einer Population abhängig von den dort herrschenden Lebensgewohnheiten ist. Große Bedeutung hat die Menge und die Zusammensetzung der täglich zugeführten Nahrung. Der Effekt einer Veränderung des zur Verfügung gestellten Futters ist aus Untersuchungen bei mehreren Nagetierstämmen bekannt (13, 31, 59, 67, 76, 79): Ein durch besonders kohlenhydratreiche Nahrung induziertes Hyperglykämiesyndrom führt je nach Verhalten des endokrinen Pankreas zu unterschiedlichen Stoffwechselzuständen. Bei einem Teil der untersuchten Tierstämme kommt es zu einer dauerhaften Hyperplasie der β -Zellen als Folge des erhöhten Insulinbedarfs. Die Stoffwechsellage kann dadurch stabil gehalten werden. Die anderen Stämme zeigen keine oder nur eine kurzfristige (62) Hyperplasie der Inselzellen, die bald degenerative Veränderungen erfahren. Das Resultat ist eine schwere Entgleisung des Stoffwechsels.

Man kann daraus folgern, daß kohlenhydratreiche Nahrung in unphysiologisch großer Menge eine Belastung für ein homöostatisch wirkendes Organ wie das endokrine Pankreas darstellt. Bei bestimmten Stämmen ist der erforderliche Adaptationsprozeß offensichtlich gestört, so daß die Hyperglykämie in diesen Fällen eine echte Noxe darstellt.

Auch eine Lebercirrhose führt zu einer übermäßigen Beanspruchung der β -Zellen. Die Funktionseinschränkungen der Leber macht eine verstärkte Sekretionstätigkeit des Pankreas zur Erhaltung der Blutzuckerhomöostase notwendig. Dazu kommt, daß auf Grund der oben erwähnten insulinantagonistischen Faktoren der Insulinbedarf erhöht ist (26, 33, 78). Ausdruck dieser besonderen Beanspruchung des Pankreas bei Leberkranken ist eine langandauernde Hyperinsulinämie nach Glucosebelastung (48). Zu berücksichtigen ist, daß die erhöhte Sekretionsleistung evtl. von einem bereits vorgeschädigten Pankreas aufgebracht werden muß.

Nach den heutigen Vorstellungen über die Pathogenese des Diabetes mellitus (15, 58, 62) ist bei entsprechender genetischer Belastung eine Kompensation durch verstärkte Sekretionstätigkeit des Pankreas nicht oder nur kurzfristig möglich. Die Hyperstimulation scheint hier eine Noxe darzustellen, die zu einem allmählichen Nachlassen der Insulinproduktion führt. Die Entwicklung des hepatogenen Diabetes zeigt also gewisse Ähnlichkeit mit der experimentellen Provokation dieser Stoffwechselkrankheit durch glucosereiche Kost. Unter diesem Aspekt scheint es möglich zu sein, durch angemessene diätetische Einstellung die Ausbildung dieser Form des Diabetes günstig zu beeinflussen.

Ziel solcher prophylaktischen Maßnahmen muß sein, eine Überbeanspruchung des Pankreas zu verhindern. Eine Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr scheint aber bei Leberkranken nicht sinnvoll zu sein. Die erhöhten Fettsäuren, die verminderte Gluconeogenese, die reduzierte Speicherkapazität für Glykogen und die Gefahren, die sich aus dem gestörten Eiweißstoffwechsel ergeben können, machen vielmehr eine kohlenhydratreiche Kost zur Deckung des Kalorienbedarfs wünschenswert. Es gilt deshalb, nach einem Zucker zu suchen, der die Glucose in der Nahrung des Leberkranken weitgehend ersetzen kann, das Pankreas aber möglichst wenig belastet. Wie bereits dargestellt wurde, unterscheidet sich Xylit in mancher Hinsicht von der Glucose. Die langsame Resorption aus dem

Dünndarm, die auch bei Leberkranken nachgewiesene gute Verwertung und der insulinunabhängige fettsäuresenkende Effekt empfehlen dieses Pentitol für eine genauere Untersuchung seiner Eignung als Ersatzzucker.

Mit dieser Arbeit sollte nun geprüft werden, ob hinsichtlich der Stoffwechselwirkungen des Xylits bei Leberkranken die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung gegeben sind. Besonders beschäftigten wir uns mit der Frage nach dem Mechanismus, dem Umfang und der Bedeutung der xylitinduzierten Insulinsekretion beim Menschen. Es liegen hierzu bis jetzt widersprüchliche Angaben vor. Von Person zu Person scheinen erhebliche Unterschiede zu bestehen. Es galt deshalb, die Bedingungen, den Ablauf und die Folgen dieser Insulinfreisetzung näher zu charakterisieren. Unser Interesse richtete sich dabei auf folgende Punkte:

- a) Welche Beziehung besteht zwischen xylit- und glucoseinduzierter Insulinsekretion?
- b) Lassen sich Wirkungen der xylitinduzierten Insulinsekretion nachweisen?
- c) Worin unterscheiden sich Personen mit verschieden starker xylitinduzierter Insulinsekretion sonst noch?

Ferner sollte untersucht werden, inwieweit die komplexen Stoffwechselstörungen der Lebercirrhose die Wirkungen des Xylits beeinflussen. Hier schenkten wir besonders dem Fettstoffwechsel Beachtung, da in vitro und im Tierversuch von verschiedenen Arbeitsgruppen ein mit der Abnahme der Fettsäuren einhergehender Anstieg des freien Glycerins gefunden wurde (50, 74, 83), und gerade bei Lebercirrhotikern mit erhöhtem Serumspiegel und verstärkter Sekretion lipolytisch wirkender Hormone zu rechnen ist (80). Schließlich sollten die Xyliteffekte mit den Stoffwechselveränderungen nach einer unter gleichen Bedingungen und bei den gleichen Personen durchgeführten Glucosebelastung verglichen werden. Wir erhofften uns davon eine Antwort auf die Frage, inwieweit das Pentitol von seinen pharmakodynamischen Wirkungen

her gesehen als Nahrungskohlenhydrat für Leberkranke der
Glucose überlegen ist.

U N T E R S U C H U N G S G U T
U N D M E T O D I K

Die Untersuchungen wurden bei zehn stoffwechselgesunden und zwölf leberkranken Personen durchgeführt. Als "Leberkranke" haben wir ausschließlich nichtdiabetische Patienten mit bioptisch gesicherter Lebercirrhose herangezogen, bei denen weder ein Ikterus noch ein Aszites bestand. Körpergewicht, Elektrolyte und Kreatinin lagen bei allen Probanden im Bereich der Norm. Tab. 1 und Tab. 2 geben ein Verzeichnis der Versuchspersonen.

Tab. 1: Verzeichnis der leberkranken Versuchspersonen

Name und Alter	Geschl.	K _G	Diagnose
R.M. (70)	weibl.	0,94	chron. aggressive Hepatitis mit cirrhot. Umbau
M.A. (74)	weibl.	0,60	Lebercirrhose
W.U. (38)	männl.	0,79	Zustand nach portocavaler Ana- stomose bei Lebercirrhose
H.M. (65)	weibl.	0,44	Lebercirrhose
S.M. (69)	weibl.	1,41	Lebercirrhose
W.N. (45)	männl.	0,87	Lebercirrhose mit portocavalem Shunt
T.V. (32)	männl.	0,74	Fettcirrhose
K.T. (30)	männl.	1,32	Lebercirrhose
L.E. (54)	weibl.	1,22	Lebercirrhose
Z.A. (39)	männl.	1,14	cholangitische Lebercirrhose
V.K. (56)	weibl.	1,12	chron. Hepatitis mit cirrhot. Umbau
M.J. (30)	männl.	0,77	Hämochromatose, Lebercirrhose

Tab. 2: Verzeichnis der stoffwechselgesunden Versuchspersonen

Name und Alter	Geschl.	K _G	Bezeichng. und Alter	Geschl.	K _G
B.F. (58)	männl.	1,02	M.A. (60)	männl.	1,12
Z.S. (39)	männl.	1,32	K.R. (19)	männl.	2,13
D.V. (30)	männl.	1,37	S.K. (23)	männl.	2,29
K.K. (27)	männl.	1,36	S.W. (41)	männl.	1,28
H.H. (60)	männl.	1,21	P.E. (56)	männl.	1,23

Wir nahmen bei den Probanden intravenöse Glucose- und Xylitbelastungen im Abstand von drei Tagen vor. Die Dosis von jeweils 0,33g/kg Körpergewicht wurde innerhalb von drei Minuten verabreicht. Xylit stand in 40%iger, Glucose in 50%iger Lösung zur Verfügung. Den Versuchen ging eine zwölfstündige Nahrungskarenz voraus. Zunächst wurde eine Kanüle mit Mandrin in eine Cubital- oder Unterarmvene gelegt und Blut abgenommen (N₁-Wert). Nach einer halben Stunde erfolgte wiederum eine Blutentnahme über die liegende Kanüle (N₂-Wert), anschließend wurde in eine Vene des anderen Armes Xylit bzw. Glucose injiziert. Die weiteren Blutentnahmen fanden dann 10, 15, 20, 30, 40, 60 und 120 min nach Beendigung der Injektion statt, bei Xylitbelastung auch nach 50 min. Die Proben kamen zunächst in ein Eisbad, ein Teil des Blutes wurde sofort enteiweißt. Unmittelbar nach Abschluß des Versuchs bestimmten wir Glucose, Lactat und Pyruvat. Das übrige Serum wurde bis zur Bestimmung der anderen Parameter im Gefrierschrank bei -20°C aufbewahrt.

Bei einem ausgewählten Patienten (K.T.) wurde zusätzlich eine Belastung mit 2g Glycerin vorgenommen, das in 40ml Aqua bidest. gelöst war. Bei einer anderen Person (Sch.K.) führten wir eine Xylitbelastung während einer gleichzeitig laufenden einstündigen Infusion von $0,08\mu\text{g}/\text{min}$ Propranolol (Dociton^R) durch. Eine halbe Stunde nach Legen der Kanüle wurde mit der Infusion begonnen. 30 min später erfolgte eine Xylitbelastung, wie sie oben beschrieben wurde.

An Stelle von Propranolol wurden in einem weiteren Versuch bei der Patientin (St.M.) $0,33\text{mg}/\text{min}$ Phentolamin (Regitin^R) infundiert.

Die Bestimmung der Stoffwechselfparameter erfolgte nach bekannten Methoden. Zum Teil wurden im Handel erhältlich Testpackungen verwendet.

Lactat und Pyruvat wurden aus dem Blut mit Hilfe der Lactatdehydrogenase bestimmt (18, 37).

Die Messung der Serumglucose erfolgte mit der Glucose-Oxidase-Methode nach HUGGET und NIXON (9, 43), die des Glycerins nach EGGSTEIN und KREUTZ (24).

Für die Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren wurde das colorimetrische Verfahren von DUNCOMBE (20, 23) herangezogen.

Für die Insulinmessung verwendeten wir die radioimmunologische Methode nach HALES und RANDLE (32).

Die statistische Auswertung der Ergebnisse geschah mit Hilfe des t-Tests zur Prüfung der Mittelwertsdifferenz zweier Stichproben auf Signifikanz (21).

Die Eliminationsgeschwindigkeit der Glucose aus dem Blut nach Glucosebelastung wurde durch den Glucoseassimilationskoeffizienten (K_G -Wert) ausgedrückt. Er ergibt sich unter der Annahme eines exponentiellen Abfalls von der 10. bis zur 60. Minute aus folgenden Gleichungen:

$$(1) \quad G = G_{10} e^{-K(t-10)}; \text{ für } 10 \leq t \leq 60;$$

G = Glucosekonzentration zur Zeit t

G_{10} = Glucosekonzentration 10 min nach
Glucosebelastung

t = Zeit in Minuten

$$(2) \quad K_G = 100 K$$

Ermittelt man auf graphischem Wege die Halbwertszeit der Glucose T_G , so berechnet sich aus (1) und (2):

$$(3) \quad K_G = \frac{\ln 2}{T_G} \cdot 100 = \frac{69,3}{T_G};$$

ERGEBNISSE

1. Stoffwechselveränderungen nach Xylitbelastung bei stoffwechselgesunden und leberkranken Probanden unter Berücksichtigung der Insulinsekretion

Die Konzentration des Insulins im Serum vor und nach Injektion von 0,33g Xylit pro kg Körpergewicht bei Leberkranken und Stoffwechselgesunden sind in Tafel I aufgeführt und in Abb. 12 dargestellt. Wie daraus hervorgeht, war der Nüchternspiegel des Insulins in der Gruppe der Lebercirrhosen zur Abnahmezeit N_1 mit $12 \pm 5 \mu\text{U/ml}$ ⁺ höher als bei den Normalpersonen mit $6 \pm 3 \mu\text{U/ml}$. 10 min und 15 min nach Xylitgabe bestand bezüglich der Insulinkonzentrationen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Personen. Bei der Leberkranken wurden Werte von $6 \mu\text{U/ml}$ bis zu $52 \mu\text{U/ml}$ gemessen, bei den Stoffwechselgesunden von $5,5 \mu\text{U/ml}$ bis zu $83 \mu\text{U/ml}$.

Um Hinweise auf die Ursache dieser stark differierenden Insulinspiegel zu erhalten und um die unmittelbaren Xyliteffekte deutlicher von den durch Insulin vermittelten Wirkungen unterscheiden zu können, wurden die beiden Gruppen noch einmal unterteilt:

Es wurden jeweils Stoffwechselgesunde und Leberkranke, bei denen der Insulinanstieg von N_2 zur 15. Minute nach der Injektion geringer als $10 \mu\text{U/ml}$ war, solchen Probanden gegenübergestellt, bei denen das IRI eine deutliche Zunahme aufwies. Daraus ergab sich folgende Einteilung :

Gruppe L_M : 6 leberkranke Patienten mit einem Insulinanstieg im Serum 15 min nach der Injektion von $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ - Durchschnittsalter 40 Jhr.

⁺ Wenn nicht anders vermerkt, verstehen sich diese Angaben als

$$\bar{x} \pm \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Gruppe L₀: 6 leberkranke Patienten mit einem Insulinanstieg
im Serum 15 min nach der Injektion von
 $< 10 \mu\text{U/ml}$ - Durchschnittsalter 62 Jhr.

Gruppe G_M: 5 Stoffwechselgesunde mit einem Insulinanstieg
im Serum 15 min nach der Injektion von
 $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ - Durchschnittsalter 39 Jhr.

Gruppe G₀: 5 Stoffwechselgesunde mit einem Insulinanstieg
im Serum 15 min nach der Injektion von
 $< 10 \mu\text{U/ml}$ - Durchschnittsalter 43 Jhr.

Der K_G-Wert war bei sieben von von zwölf Leberkranken reduziert. Von diesen sieben kamen drei in die Gruppe L_M, vier in die Gruppe L₀.

Das Verhalten der IRI im Serum nach Xylitbelastung in diesen vier Gruppen wird in Tafel I und in Abb. 3 wiedergegeben. In Gruppe L₀ wurden etwas höhere N₂-Werte gefunden als in Gruppe L_M ($p < 0,05$). Entsprechend dem Kriterium der obigen Unterteilung waren die Insulinanstiege in L_M und G_M hochsignifikant ($p < 0,001$ und $p < 0,01$). Die mittlere Konzentration des Insulins nach 15 min war bei der Gruppe L_M $29 \mu\text{U/ml}$, bei der Gruppe G_M $43 \mu\text{U/ml}$. Der Unterschied war aber statistisch nicht zu sichern.

Die Konzentrationen der Serumglucose bei den untersuchten Gruppen von und nach Xylitbelastung sind in Tafel II zusammengestellt und in Abb. 4 aufgezeichnet. Unmittelbar vor der Xylitinjektion (N₂) lagen die gefundenen Werte in Gruppe L₀ deutlich höher als in Gruppe L_M ($p < 0,05$). Zu einem signifikanten Anstieg der Glucose ($p < 0,01$) kam es in den beiden Gruppen, bei denen auch eine Zunahme der IRI im Serum beobachtet wurde (L_M und G_M). Dieser Effekt war aber relativ schwach ausgeprägt. Die maximale Differenz zum Ausgangswert betrug im Durchschnitt 21 mg% in G_M, 13 mg% in L_M. In der Regel kam der Glucosegipfel erst nach dem Insulinmaximum. Ein Absinken der Glucose unter den Nüchternwert konnte während der Versuchsdauer bei keiner der vier Gruppen festgestellt werden.

INSULIN

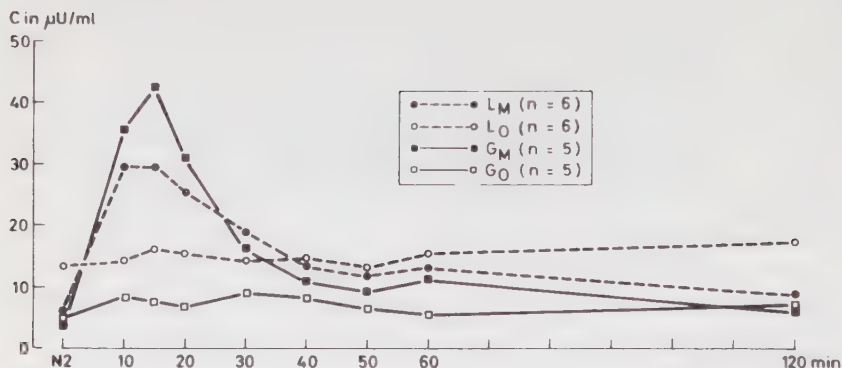


Abb. 3: Das Verhalten des Insulins im Serum nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit. Leberkr., die einen deutlichen Insulinanstieg zeigten, befinden sich in Gruppe L_M , Leberkr., bei denen kein sicherer Anstieg zu erkennen war, in Gruppe L_0 . Stoffwechselges. mit deutlichem Insulinanstieg sind in Gruppe G_M , Stoffwechselges. ohne klaren Anstieg in Gruppe G_0 eingeordnet.

GLUCOSE

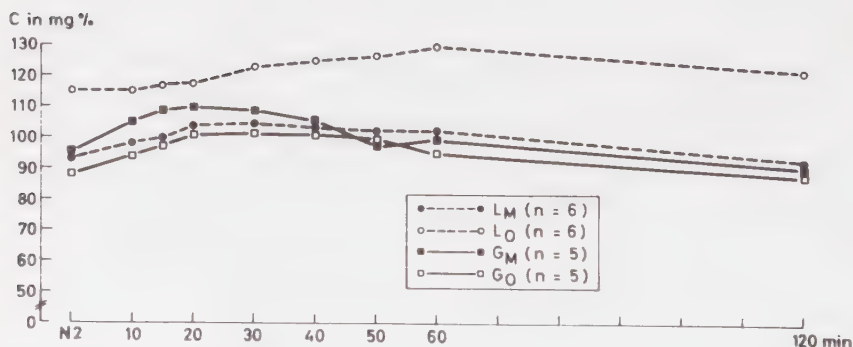


Abb. 4: Das Verhalten der Serumglucose nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit. L_M = Leberkr. mit Insulinanstieg. L_0 = Leberkr. ohne Insulinanstieg. G_M = Stoffwechselges. mit Insulinanstieg. G_0 = Stoffwechselges. ohne Insulinanstieg.

Wie aus Tafel III hervorgeht, erfolgte bis zur 20. Minute p. inject. in jeder Gruppe ein signifikanter Anstieg des Lactats ($p < 0,01$). Beim Vergleich der vier Gruppen bezüglich der Veränderung dieses Parameters sollen wegen der relativ großen Streuung der Nüchternwerte die prozentualen Abweichungen von der Ausgangskonzentration herangezogen werden. Abb. 5 gibt eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse.

Bezüglich der maximalen Lactatzunahme nach Xylit unterschieden sich die untersuchten Gruppen nicht signifikant voneinander, obwohl bei den Patienten mit Leberparenchymerkrankung eine Tendenz zu stärkerem Anstieg zu erkennen war. Deutlichere Unterschiede bestanden in der Elimination dieses Metaboliten aus dem Blut: Während bei den Stoffwechselgesunden (G_M und G_O) das Lactat 60 min nach der Xylitbelastung wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt war, blieb es bei den Leberkranken (L_M und L_O) noch erhöht. Ein Zusammenhang zwischen dem Lactatanstieg bzw. -abfall und dem Insulinspiegel ergab sich nicht.

Das Verhalten des Pyruvats wurde bei 3 Versuchspersonen aus L_O , 4 aus L_M , 3 aus G_O , 4 aus G_M untersucht. Die Nüchternwerte wurden aus Blut bestimmt, das 30 min nach dem Einführen der Nadel entnommen wurde (N_2 -Wert). Die Ergebnisse sind in Tafel IV aufgeführt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Normalpersonen und den Gruppen mit Leberkranken waren nicht statistisch signifikant. Das Pyruvat fiel bei den Stoffwechselgesunden (G_M und G_O) nach der Xylitinjektion bis zur 20. min deutlich ab. In den Gruppen L_O und L_M wurde keine Veränderung gefunden.

Die Wirkung von Xylit auf den Pyruvatspiegel im Blut bei den vier Gruppen wird in Abb. 6 dargestellt. Wegen der großen Streuung der Nüchternwerte wurden auch hier die prozentualen Abweichungen von der Ausgangskonzentration herangezogen.

LACTAT

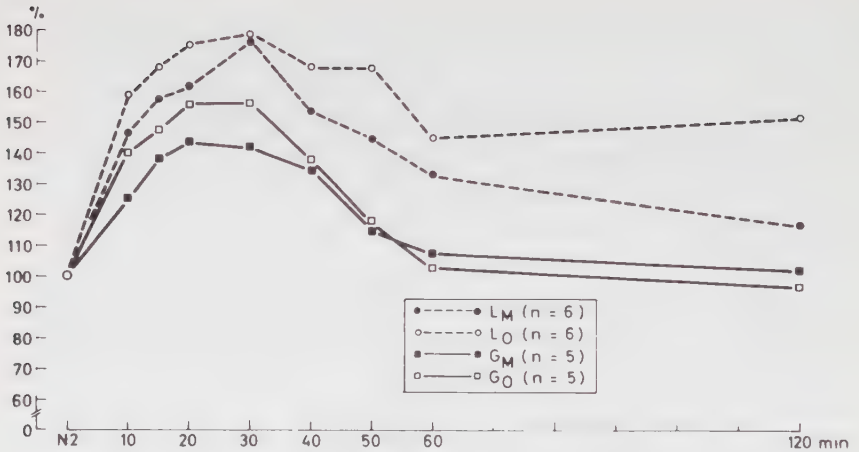


Abb. 5: Das Verhalten des Lactats im Blut nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bezogen auf die Ausgangskonzentration, die als 100% angenommen wurde. L_M = Leberkr. mit Insulinanstieg. L_O = Leberkr. ohne Insulinanstieg. G_M = Stoffwechselges. mit Insulinanstieg. G_O = Stoffwechselges. ohne Insulinanstieg.

PYRUVAT

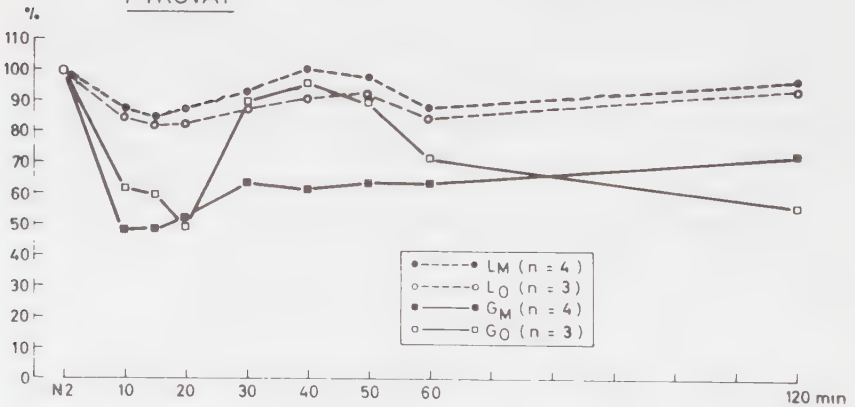


Abb. 6: Das Verhalten des Pyruvats im Blut nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bezogen auf die Ausgangskonzentration, die als 100% angenommen wurde. L_M = Leberkr. mit Insulinanstieg. L_O = Leberkr. ohne Insulinanstieg. G_M = Stoffwechselges. mit Insulinanstieg. G_O = Stoffwechselges. ohne Insulinanstieg.

Die Änderung des Lactat/Pyruvat - Quotienten im Blut nach Xylitbelastung ist aus Tab. 3 ersichtlich.

Tab. 3: Der Lactat/Pyruvat - Quotient bei Versuchsbeginn und 20 min nach Xylitbelastung

	N ₂	20 min	p
L _O	13 ± 2	26 ± 6	p < 0,05
L _M	13 ± 5	26 ± 9	p < 0,05
G _O	11 ± 2	31 ± 1	p < 0,01
G _M	11 ± 3	32 ± 7	p < 0,01

Wie hier gezeigt wird, steigt der Lactat/Pyruvat - Quotient in allen Gruppen signifikant an, bei den Normalpersonen im Mittel um den Faktor 3, bei den Leberkranken im Mittel auf das Zweifache des ursprünglichen Wertes.

Die Konzentration des freien Glycerins im Serum war zur Abnahmezeit N₁ bei den Stoffwechselgesunden 45 ± 24 µMol/l, bei den Leberkranken 76 ± 30 µMol/l. Die Differenz erwies sich als statistisch signifikant (p < 0,05). Aber auch unter den Patienten mit Lebercirrhose bestanden erhebliche Unterschiede. Das Glycerin war vor der Xylitgabe in Gruppe L_M mit 50 ± 9 µMol/l deutlich niedriger als in Gruppe L_O mit 86 ± 7 µMol/l (p < 0,001). Die Nüchternwerte in den beiden Gruppen mit Normalpersonen waren nicht signifikant verschieden.

In allen Gruppen kam es nach Xylitbelastung zu einem Anstieg des freien Glycerins bis zur 15. min nach Beendigung der Injektion (L_M : p < 0,001; L_O : p < 0,001; G_M : p < 0,01; G_O : p < 0,05;). Die einzelnen Ergebnisse finden sich in Tafel V.

Für den Vergleich der verschiedenen Personengruppen sollen wegen der unterschiedlichen Nüchternwerte wieder die jeweiligen prozentualen Abweichungen von den Ausgangskonzentrationen (N_2) herangezogen werden. Eine Übersicht gibt Abb. 7. Aus der Zeichnung geht hervor, daß die beiden Gruppen, bei denen nach Xylit eine Erhöhung des IRI im Serum zu beobachten war (L_M und G_M), einen deutlich stärkeren Glycerinanstieg zeigten. Die Unterschiede zwischen L_M und L_O ($p < 0,01$) und zwischen G_M und G_O ($p < 0,05$) konnten statistisch gesichert werden. Andererseits erfolgte der anschließende Abfall bei der Gruppe L_M erheblich schneller als bei L_O . Bezogen auf den Ausgangswert lagen die Glycerinwerte bei den L_O -Patienten 50 min nach der Xylitinjektion höher als bei den L_M -Personen ($p < 0,01$). In den beiden Kontrollgruppen fiel dieser Parameter sehr rasch zur ursprünglichen Konzentration ab. Unterschiede zwischen G_M und G_O waren nicht festzustellen.

Die Konzentration der nichtveresterten Fettsäuren bei den verschiedenen Gruppen vor der Xylitbelastung entsprach dem Glycerinspiegel. Die leberkranken Patienten hatten mit $682 \pm 183 \mu\text{Val/l}$ deutlich höhere Fettsäuren als die Stoffwechselgesunden mit $333 \pm 140 \mu\text{Val/l}$ ($p < 0,01$). Entsprechend den Glycerinwerten fand sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen L_M und L_O ($p < 0,001$). Eine Zusammenfassung der gefundenen Werte gibt Tafel VI.

Nach der Xylitbelastung verhielten sich die Fettsäuren anders als das Glycerin: Es kam zu einem signifikanten Abfall bei Stoffwechselgesunden ($p < 0,05$) und Leberkranken ($p < 0,01$). Das Ausmaß des Fettsäureabfalls bei den verschiedenen Gruppen ist aus Abb. 8 ersichtlich. Angeführt sind hier wieder die Abweichungen vom Ausgangswert N_2 . Wie daraus hervorgeht, wurden die Fettsäuren bei Leberkranken stärker gesenkt, wenn gleichzeitig ein Insulinanstieg erfolgte. Bei Stoffwechselgesunden war hier kein deutlicher Insulineffekt nachweisbar.

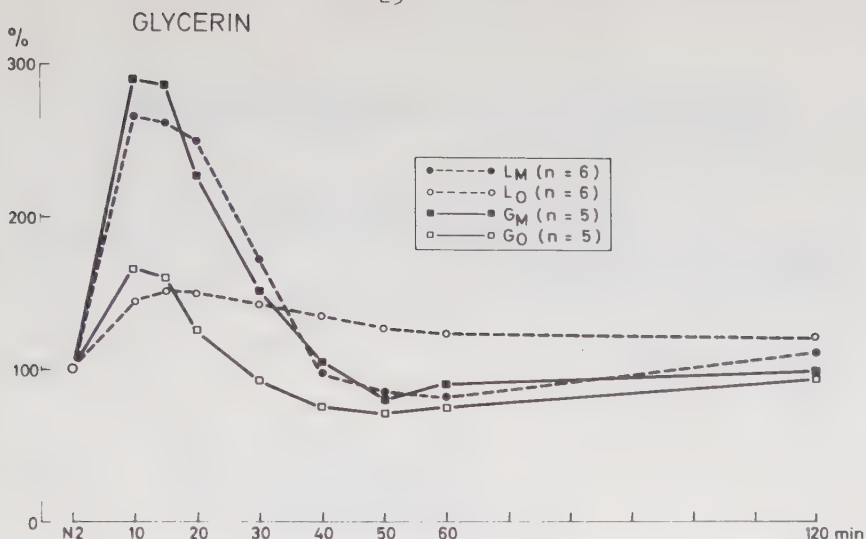


Abb. 7: Das Verhalten des Serumglycerins nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bezogen auf die Ausgangskonzentration, die als 100% angenommen wurde. L_M = Leberkr. mit Insulinanstieg. L_O = Leberkr. ohne Insulinanstieg. G_M = Stoffwechselges. mit Insulinanstieg. G_O = Stoffwechselges. ohne Insulinanstieg.

NFS

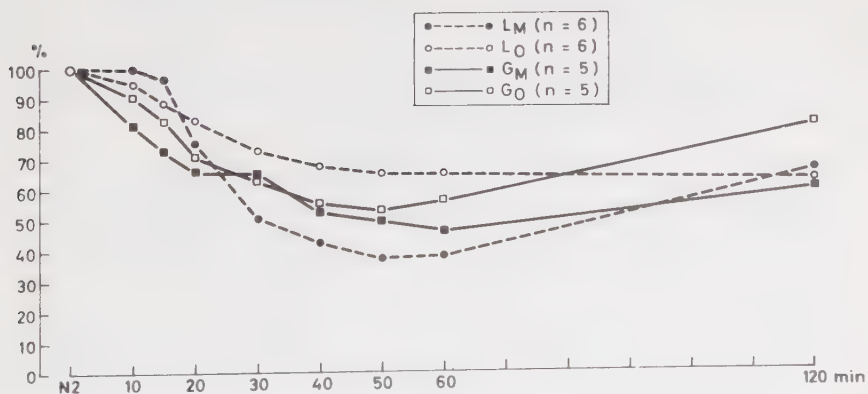


Abb. 8: Das Verhalten der NFS nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bezogen auf die Ausgangskonzentration, die als 100% angenommen wurde. L_M = Leberkr. mit Insulinanstieg. L_O = Leberkr. ohne Insulinanstieg. G_M = Stoffwechselges. mit Insulinanstieg. G_O = Stoffwechselges. ohne Insulinanstieg.

2. Einige Besonderheiten der xylitinduzierten Insulinsekretion beim Menschen

Wie Abb. 9 zeigt, besteht kein Zusammenhang zwischen den Insulinkonzentrationen, die 10 min nach Xylit- und Glucosebelastung gefunden wurden.

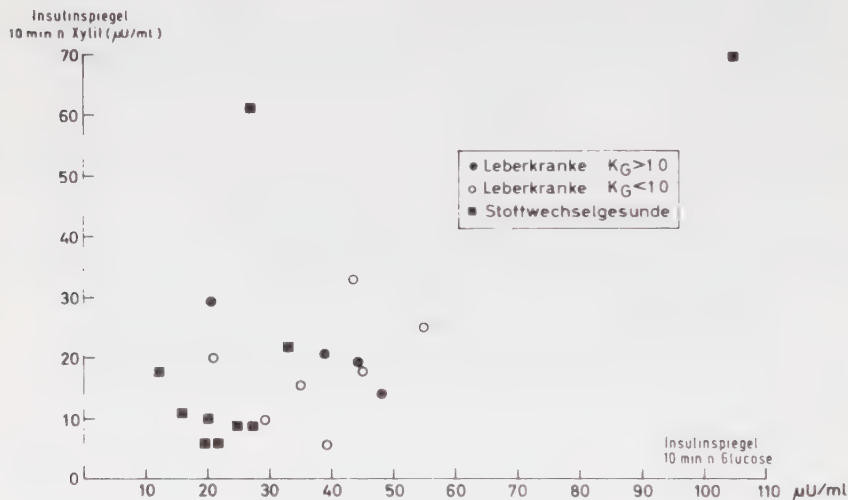


Abb. 9: Die Beziehung zwischen den Insulinkonzentrationen, die 10 min nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose gefunden wurden.

Es ergibt sich aber eine Korrelation von maximalem xylit-induzierten Insulin- und Glycerinanstieg während der ersten 15 min nach der Injektion. Sie soll in Abb 10 veranschaulicht werden. Die Werte beziehen sich bei den einzelnen Probanden jeweils auf die Nüchternkonzentrationen (N_2), die für beide Parameter als 100% gesetzt wurden. Bei jedem einzelnen Punkt dieses Diagramms gelten die berechneten Anstiege für die gleiche Abnahmezeit. Unter Annahme einer linearen Beziehung ergaben sich folgende Regressionsgerade (77):

Stoffwechselgesunde $y = 4,01x - 435$; $r = 0,94$

Leberkranke ($K_G > 1,0$) $y = 4,25x - 445$; $r = 0,99$

Leberkranke ($K_G < 1,0$) $y = 1,56x - 89$; $r = 0,86$

y = Insulianstieg; x = Glycerinanstieg

Zwischen Stoffwechselgesunden und Leberkranken mit normalem Glucoseassimilationskoeffizienten besteht also kein Unterschied bezüglich des Verlaufs dieser Geraden, während bei Leberkranken mit reduziertem K_G -Wert die Steilheit vermindert ist.

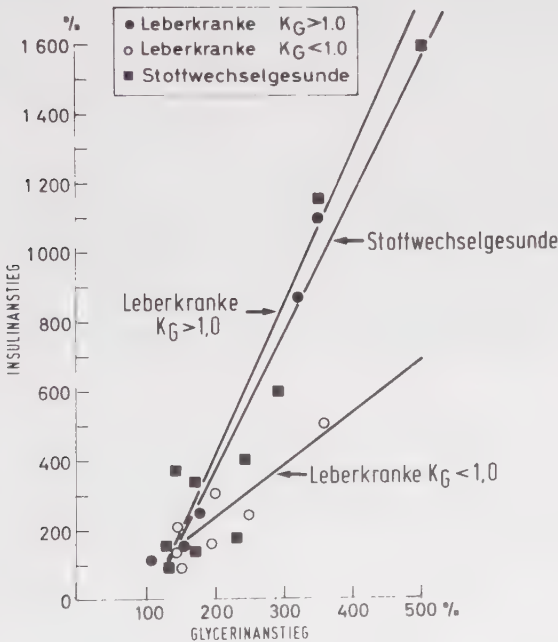


Abb. 10: Beziehung zwischen maximalem Insulin- und Glycerinanstieg nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit. Die Anstiege beziehen sich jeweils auf die Ausgangskonzentrationen, die als 100% angenommen wurden. Die Funktionsgleichungen der Geraden sind in obigem Text aufgeführt.

Wegen des hier beschriebenen Zusammenhanges zwischen Glycerin- und Insulinanstieg gingen wir der Frage nach, ob die Insulinsekretion nach Xylitbelastung auch über das Glycerin stimuliert werden könnte. Zu diesem Zweck wurden einem 30 Jhr. alten Patienten mit Lebercirrhose (A.T.), der nach Xylit eine deutliche Erhöhung des IRI im Serum und einen entsprechenden Glycerinanstieg aufwies, 2g Glycerin innerhalb von 3 min injiziert.

Zwei Minuten nach dem Ende der Injektion lag die Glycerinkonzentration im Serum bei $1540 \mu\text{Mol/l}$, nach 10 min nur noch bei $420 \mu\text{Mol/l}$. Trotz dieses extrem hohen Glycerinspiegels kam es aber zu keinem Anstieg des Insulins. Tafel VII gibt die Konzentrationen des Insulins und des Glycerins zu den verschiedenen Abnahmereiten nach Glycerinbelastung wieder.

Das Zusammentreffen von Glycerin- und Insulinanstieg bei fehlendem Blutzuckerabfall veranlaßte uns, bei einer geeigneten Versuchsperson den Einfluß eines β -Rezeptorenblockers auf die Stoffwechselwirkungen des Xylits zu prüfen. Der Proband (K.Sch.) war 25 Jhr. alt, stoffwechselgesund und zeigte 10 min nach Xylitbelastung einen stark erhöhten Glycerin- und Insulinspiegel. Die Glucose stieg bis zur 20. Minute um 30 mg% an.

Die Methode wurde bereits auf S. 10 beschrieben. Die zu den verschiedenen Abnahmezeiten gemessenen Konzentrationen von Insulin, Glycerin, Glucose und Lactat, sowie die entsprechenden Ergebnisse der Xylitbelastung ohne Propranololinfusion ergeben sich aus Tafel VII und Abb. 11. Propranolol allein führte zu keiner Veränderung der von uns bestimmten Stoffwechselparameter. Es beeinflusste aber die Wirkung von Xylit. Die höchste unter dieser Infusion erreichte Insulinkonzentration lag um Fast $50 \mu\text{U/ml}$ unter dem nach alleiniger Xylitbelastung gefundenen Wert. Auch der Glucoseanstieg war weniger ausgeprägt. Im Verhalten des Glycerins und der Lactats zeigten sich aber keine deutlichen Unterschiede.

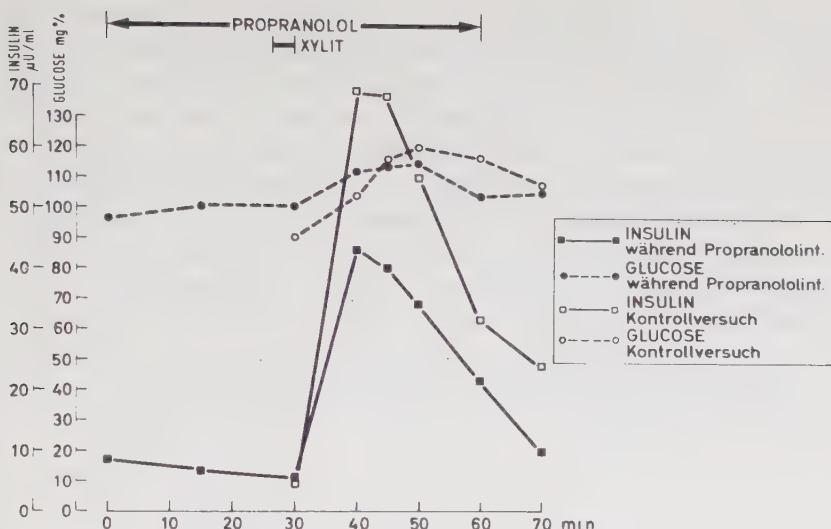


Abb. 11: Das Verhalten des Seruminsulins und der Serumglucose bei der stoffwechselgesunden Versuchsperson S.K. nach einer intravenösen Belastung mit 0,33g/kg Xylit, die während einer Infusion von 0,08 $\mu\text{g}/\text{min}$ Propranolol durchgeführt wurde. Zusätzlich ist das Verhalten der beiden Stoffwechselfparameter während des Kontrollversuches, der ohne Propranolol erfolgte, dargestellt.

Ein weiterer auffallender Befund unserer Untersuchungen war der deutlich höhere Nüchternwert des Glycerins und der NFS bei Leberkranken, die nach Xylitbelastung keinen Anstieg des IRI zeigten. Von verschiedenen Autoren wurde bereits berichtet, daß

- Adrenalin die Stimulation der Insulinsekretion verhindert (54, 68),
- Phentolamin diese Adrenalinwirkung aufhebt (12,77),
- Phentolamin die Insulinfreisetzung nach HB 419 (Glybenzcyclamid) verstärkt (85).

Wir versuchten deshalb durch eine Xylitbelastung unter Phentolamininfusion zu klären, ob ein erhöhter Adrenalinspiegel

für das Ausbleiben des Insulinanstiegs nach Xylit verantwortlich sein könnte. Diese Untersuchung wurde bei einer 69 jährigen Patientin mit Lebercirrhose (St.M.) durchgeführt, die nach Glucosebelastung bei einem K_G -Wert von 1,4 die für Leberkranke typische Hyperinsulinämie zeigte. Die Nüchternkonzentration des Glycerins lag bei etwa $90 \mu\text{Mol/l}$, die der Fettsäuren bei etwa $1000 \mu\text{Val/l}$. Nach Xylitbelastung kam es bei dieser Patientin zu einem Glycerinanstieg von nur $40 \mu\text{Mol/l}$, der Insulinspiegel blieb unverändert. Die Methode wurde auf S. 16 beschrieben.

Es ergab sich, daß Phentolamin allein keinen Einfluß auf die Serumglucose und das Insulin hatte, jedoch die Konzentration des Glycerins in 30 min um fast $70 \mu\text{Mol/l}$ erhöhte. Die zusätzliche Xylitinjektion führte zu keinem weiteren Ansteigen des Glycerins. Glucose, Insulin und Lactat verhielten sich wie beim ersten Versuch, bei dem kein Phentolamin infundiert wurde. Tafel VII gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Xylitbelastung bei gleichzeitiger Phentolamininfusion.

3. Vergleich der Stoffwechselveränderungen nach Xylit- und Glucosebelastung bei stoffwechselgesunden und leberkranken Personen

Injektion von $0,33\text{g}$ Glucose pro kg Körpergewicht führte zu einer Hyperglykämie, die 10 min nach der Belastung bei den Normalpersonen $247 \pm 29 \text{ mg\%}$, bei den leberkranken Patienten $264 \pm 28 \text{ mg\%}$ betrug. Für die sich anschließende Elimination wurden Assimilationskoeffizienten ermittelt, die nur bei 40% der Lebercirrhosen größer als 1,0 waren (Tafel VIII). Demgegenüber kann der in einigen Fällen beobachtete Glucoseanstieg nach Xylitgabe - der ganz anderer Herkunft ist - vernachlässigt werden. Einzelheiten hierzu sind auf S. 19 beschrieben.

Mit Ausnahme von einer Person aus der Gruppe G_M war bei allen stoffwechselgesunden und leberkranken Probanden das IRI im Serum 10 min nach Glucoseinjektion um mindestens 10 $\mu\text{U/ml}$ erhöht. Die Insulinkonzentration zu den verschiedenen Abnahmezeiten sind in Tafel IX aufgeführt und in Abb. 12 dargestellt. Beim Vergleich mit der xylitinduzierten Hyperinsulinämie (Tafel I, Abb. 3) fällt auf, daß nach Glucosebelastung dem Insulingipfel ein ausgeprägtes Plateau folgte. Serum, das 40 min (Stoffwechselgesunde) bzw. 60 min (Leberkranke) nach der Injektion abgenommen wurde, wies noch einen gegenüber dem Nüchternwert N_2 erhöhten Insulinspiegel auf ($p < 0,01$). Auch die Differenz zu den entsprechenden Werten nach Xylitbelastung war signifikant ($p < 0,01$).

INSULIN

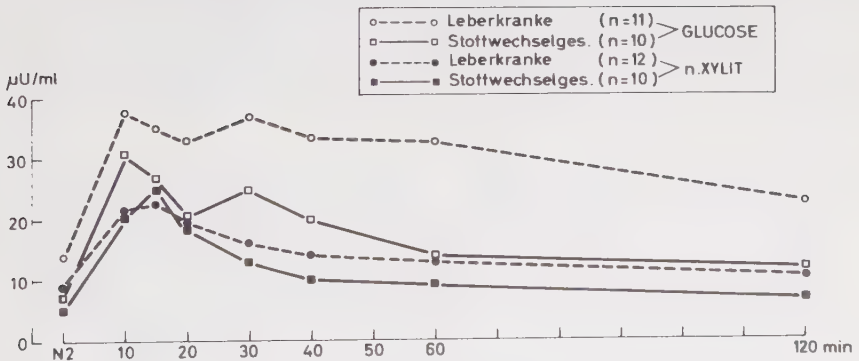


Abb. 12: Das Verhalten des Seruminsulins nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose bei stoffwechselgesunden und leberkranken Personen.

Die Konzentrationen des Lactats nach Glucose und Xylitbelastung sind in den Tafeln III und X gegenübergestellt. Abb. 13 veranschaulicht diese Ergebnisse. Es ist daraus zu erkennen, daß bei Leberkranken und Stoffwechselgesunden der Lactatspiegel 30 min nach der Xylitinjektion etwas höher war als nach Glucosegabe. Dabei müssen allerdings die unterschiedlichen Nüchternwerte berücksichtigt werden. Die beiden Kurven, die den Verlauf nach Glucosebelastung wiedergeben, weisen aber einen im Vergleich zu den anderen Kurven langsameren Anstieg, eine nur schwach ausgeprägte Spitze mit Plateau bis zur 60. Minute und einen verzögerten Abfall auf.

Ebenso wie die Xylitbelastung bewirkte auch die Injektion von Glucose nur bei den Normalpersonen eine sichere Veränderung des Pyruvatspiegels im Blut. Im Unterschied zum Pentitol (s.S. 22) führte aber die Hexose zu einem leichten Anstieg dieses Metaboliten von $0,69 \pm 0,15$ mg% auf $0,83 \pm 0,12$ mg% in der 30. Minute ($p < 0,05$). Die leberkranken Patienten wiesen keine signifikante Veränderung des Nüchternwertes auf, der im Mittel $0,65 \pm 0,16$ mg% betrug. Eine Übersicht über die Ergebnisse ist in den Tafeln IV und XI sowie in Abb. 14 zu finden.

Der Anstieg des Lactat/Pyruvat - Quotienten nach den Glucosebelastungen war sehr diskret, bei den Stoffwechselgesunden von $9,0 \pm 2,2$ auf $11,6 \pm 2,8$ ($p < 0,05$), bei den Leberkranken von $10,1 \pm 3,5$ auf $13,6 \pm 4,3$ (nicht signifikant). Im Vergleich dazu stieg dieser Quotient nach Xylitbelastung bei den Normalpersonen von $11,2 \pm 2,4$ auf $31,1 \pm 5,2$ bei den Leberkranken von $13,3 \pm 4,8$ auf $26,3 \pm 7,2$ an.

Während der Glycerinspiegel unmittelbar von der Glucosebelastung (N_2) in beiden Gruppen etwas höher war als vor der Xylitgabe, fanden sich 10 min nach Injektion umgekehrte Verhältnisse (Tafel V und XII). Dem Anstieg des Glycerins nach Xylit steht ein deutlicher, im Durchschnitt bis zur 40. Minute dauernder, Abfall nach Glucosebelastung gegenüber. Die Ergeb-

LACTAT

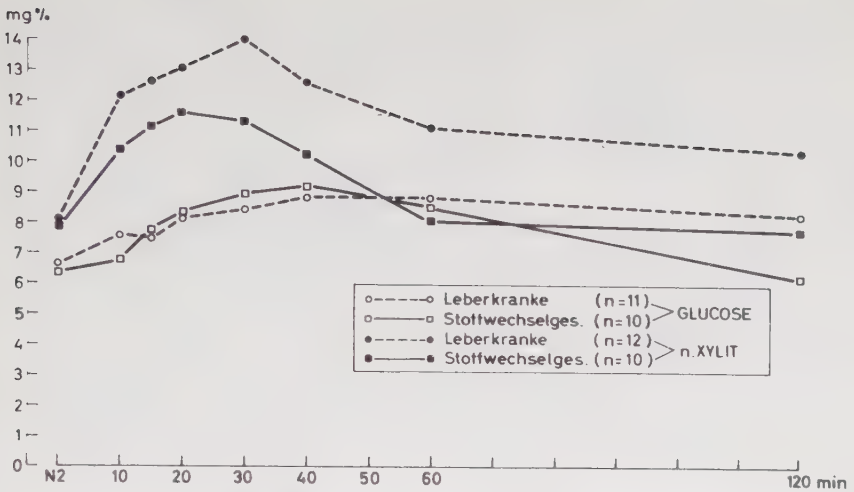


Abb. 13: Das Verhalten des Lactats im Blut nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose bei stoffwechselgesunden und leberkranken Personen.

PYRUVAT

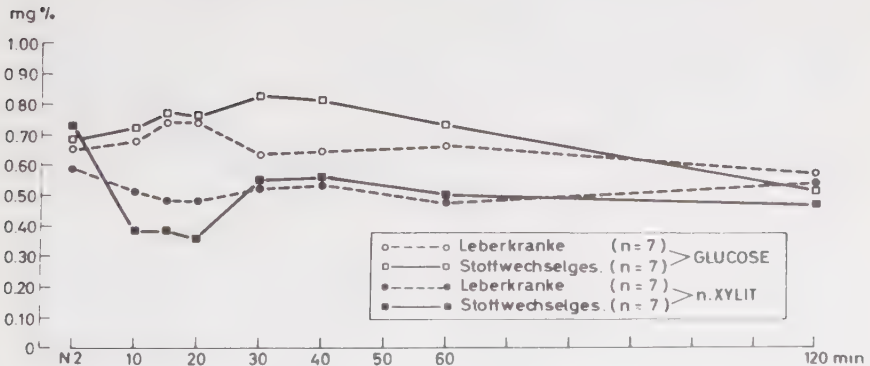


Abb. 14: Das Verhalten des Pyruvats im Blut nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose bei stoffwechselgesunden und leberkranken Personen.

nisse sind in Abb. 15 dargestellt.

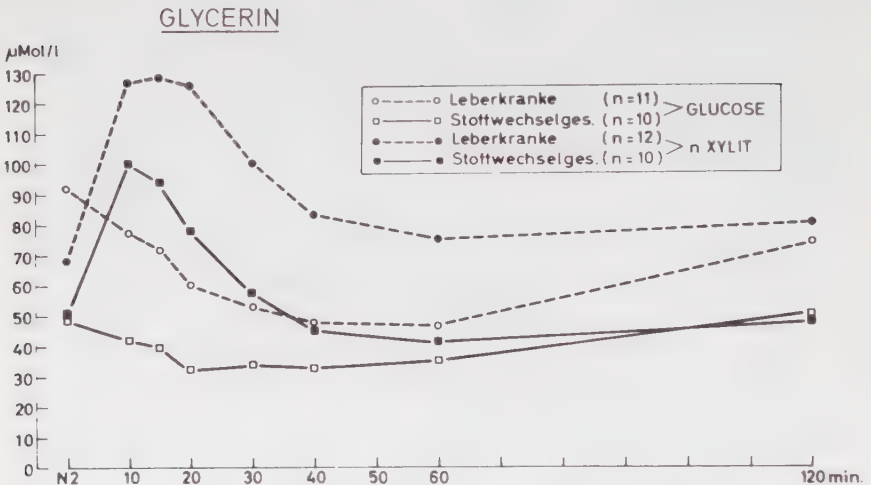


Abb. 15: Das Verhalten des Serumglycerins nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose bei stoffwechselgesunden und leberkranken Personen.

Im Gegensatz zum Glycerin wurden die NFS durch beide Kohlenhydrate prompt gesenkt. Nachdem Glucose - mit einer Ausnahme - immer zu einem deutlichen Insulinanstieg führte, Xylit aber, wie oben berichtet, nur bei einem Teil der Versuchspersonen diesen Effekt zeigte, soll hier die Frage nach der zusätzlichen fettsäuresenkenden Wirkung des Insulins gestellt werden. Zu diesem Zweck ist wieder die vergleichende Betrachtung der auf Seite 18 näher beschriebenen Gruppen L_M , L_O , G_M , G_O notwendig. Glucose führte bei den Leberkranken und Stoffwechselgesunden, die nach Xylit keinen Insulinanstieg aufweisen (L_O und G_O), zu einem signifikant niedrigerem Fettsäurespiegel ($p < 0,05$) als das Pentitol. Tafel VI und XIII sowie Abb. 15 und 16 geben einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse. Wenn sich auch nach Glucose - anders als nach Xylit - Fett-

säuren und Glycerin in gleicher Weise veränderten, so bestanden doch quantitative Unterschiede. Der Quotient aus NFS und Glycerin fiel sowohl bei den Gesunden wie auch bei den Lebercirrhosen zur 40. Minute hin signifikant ab (Tab.4), d.h. die Fettsäuren wurden relativ stärker gesenkt als das Glycerin.

Tab. 4: Der Quotient aus NFS und Glycerin vor und 40 min nach Glucosebelastung.

	N ₂	40 min	
Gesunde	8,0 ± 3,0	4,9 ± 2,4	P < 0,05
Leberkranke	8,7 ± 1,4	6,1 ± 2,5	p < 0,01

NFS

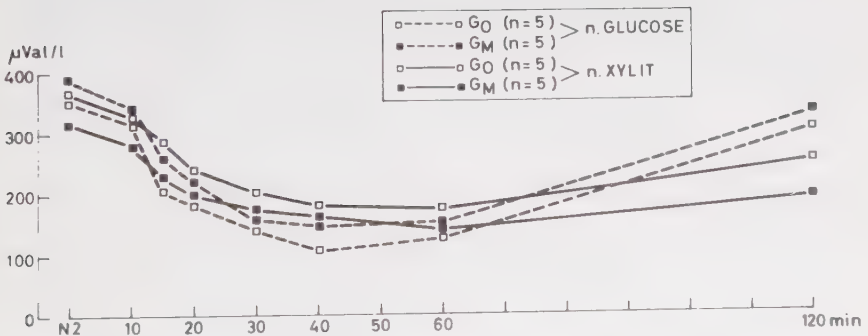


Abb. 16: Das Verhalten der NFS nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose bei stoffwechselgesunden Personen. G_M=Stoffwechselges., die nach Xylitbelastung einen Insulinanstieg aufwiesen. G₀=Stoffwechselges., die nach Xylitbelastung keinen Insulinanstieg zeigten.

NFS

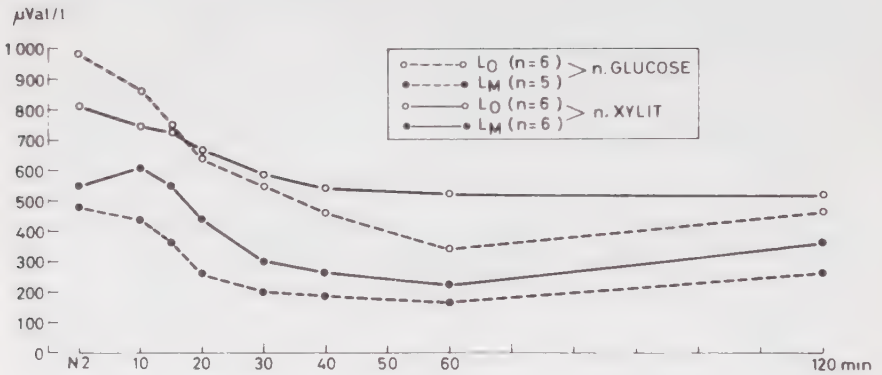


Abb. 17: Das Verhalten der NFS nach intravenöser Belastung mit 0,33g/kg Xylit bzw. Glucose bei leberkranken Personen. L_M=Leberkr., die nach Xylitbelastung einen Insulinanstieg aufwiesen. L₀=Leberkr., die nach Xylitbelastung keinen Insulinanstieg zeigten.

DISKUSSION

1. Zur Methode

In dieser Arbeit wurde die Konzentrationsänderung einiger Stoffwechselfparameter im Serum unter verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht. Man kann annehmen, daß die Ursachen hierfür in der Wechselwirkung des intra- und extrazellulären Raumes liegen. So ist für frei diffundierbare Substrate bei Anhäufung in der Zelle ein Austritt in das Interstitium, bei Verminderung ein Einstrom aus dem extrazellulären Raum zu erwarten. Eine ausreichende Korrelation zwischen den Konzentrationsänderungen in der Zelle und im Serum besteht aber nur dann, wenn das entsprechende Gewebe einen hohen Anteil an der Gesamtproduktion bzw. -elimination des betreffenden Metaboliten hat und wenn keine an anderem Ort ablaufende entgegengesetzten Stoffwechselvorgänge diesen Effekt überlagern. Dieser Mechanismus gilt allerdings nicht für die Freisetzung von Hormonen, die auf bestimmte Reize hin aktiv von inkretorischen Zellen an das Blut abgegeben werden. Der Versuch, vom Verhalten der Serumkonzentration von Metaboliten auf den Umfang des intrazellulären Stoffwechsels zu schließen, ist also mit großen Schwierigkeiten verbunden. Besonders zwei Faktoren spielen eine wichtige Rolle:

- a) das Verhältnis von extrazellulärem zu intrazellulärem Volumen
- b) der Anteil der verschiedenen Gewebearten am Gesamtgewicht - für unsere Versuchsanordnung besonders das Verhältnis von Fettgewebe und Leber

Wir haben deshalb die Untersuchungen nur bei normalgewichtigen Personen durchgeführt. Ein evtl. vorhandener Aszites bei Leberkranken wurde grundsätzlich vorher ausgeschwemmt. Die relativ dicke Blutentnahmekanüle wurde bereits 30 min vor der Kohlenhydratbelastung gelegt, so daß evtl. durch psychische Affektionen bedingte Veränderungen wieder abklingen konnten. Damit dürfte eine genügende Standardisierung des Patientengutes gegeben sein, um auch aus dem Vergleich verhältnismäßig klei-

ner Gruppen Aussagen über die Bedeutung der entsprechenden Gruppenmerkmale für die jeweiligen Stoffwechselveränderungen machen zu können. Die parenterale Applikation wurde gewählt, um einen relativ hohen, von der Verwertungskapazität des einzelnen Organismus zunächst unabhängigen Xylitspiegel im Blut zu erreichen.

2. Xylit und Insulinsekretion

Durch Inkubation von Inselzellen des Pankreas und durch Infusion in die A. pancreaticoduodenalis konnte die direkte Wirkung von Xylit auf den inkretorischen Apparat nachgewiesen werden (54, 68, 69). Trotz verschiedener Sekretionsmechanismen ergaben sich bei diesen Untersuchungen bezüglich der Insulinfreisetzung keine quantitativen Unterschiede zwischen Xylit und Glucose. Es überrascht deshalb, daß bei intravenöser Verabreichung Xylit einen wesentlich höheren Insulinanstieg verursacht als Glucose. Vergleicht man die von KOSAKA, KUZUYA und KANAZAWA (54, 55) mitgeteilten Konzentrationen von Xylit und Insulin in der V. femoralis nach intravenöser Belastung bzw. in der V. pancreaticoduodenalis und der A. femoralis nach Pankreasperfusion, so hat man den Eindruck, daß bei gleicher Konzentration des Xylits in den Pankreasgefäßen die intravenöse Applikation zu einer viel umfangreicheren Insulinfreisetzung führt. Diese Diskrepanz könnte ihre Ursache in den unterschiedlichen Versuchsbedingungen, z.B. in einer unvollständigen Perfusion des Pankreas haben. Nachdem aber die hier beschriebenen Versuche mit Glucose zu vergleichbaren Resultaten führten, ergeben sich schon an dieser Stelle Zweifel, ob der Insulinanstieg nach intravenöser Xylitgabe allein mit der direkten Wirkung des Pentitols auf das Pankreas erklärt werden kann.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (36, 49, 86, 95) ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß intravenöse Xylitbelastung auch beim Menschen zu einem deutlichen Insulinanstieg führen kann. Nach den hier zu Grunde gelegten

Kriterien zeigen 50% der Probanden diesen Effekt. Beim Vergleich der einzelnen Personengruppen und bei der Gegenüberstellung der Stoffwechselveränderungen nach Glucose- und Xylitgabe ist die Wirkung dieser Hormonfreisetzung auf den Fettstoffwechsel erkennbar. In einem nicht zu erklärenden Widerspruch hierzu stehen die Befunde von GESER et al. (29).

Die mangelnde Korrelation mit der Höhe des glucoseinduzierten Insulinanstiegs darf als Hinweis dafür gesehen werden, daß die beobachteten individuellen Schwankungen nicht in erster Linie von Zahl und Funktionstüchtigkeit der Pankreasinseln der betreffenden Probanden abhängen. Dieser Ansicht entspricht auch die Beobachtung, daß hinsichtlich des Insulinspiegels nach Xylitbelastung kein Unterschied zwischen Gesunden und Leberkranken besteht, während nach Glucosebelastung für die letztgenannte Gruppe eine Hyperinsulinämie charakteristisch ist.

Über einen Glycerinanstieg nach Xylit wurde bereits mehrfach berichtet (50, 74, 83). Aus unseren Untersuchungen ergibt sich nun eine deutliche Beziehung zwischen dem Umfang des Insulin- und Glycerinanstiegs, wobei auch der zeitliche Ablauf der beiden Vorgänge vergleichbar ist. Trotz genauer Untersuchung des Xylitabbaus wurde bis jetzt Glycerin nicht als Intermediärprodukt beschrieben. Unsere Ergebnisse lassen ebenfalls an einer solchen Herkunft zweifeln, nachdem dieser Parameter sehr rasch ansteigt und seinen Gipfel vor dem des Xylitmetaboliten Lactat hat. Als wahrscheinliche Ursache der erhöhten Glycerinkonzentration im Serum kann deshalb die Lipolyse im Fettgewebe angesehen werden.

Man darf also davon ausgehen, daß nach Xylitbelastung ein zeitlicher und quantitativer Zusammenhang zwischen Lipolyse und Insulinsekretion besteht. Dieser Annahme scheint das Verhalten der NFS zu widersprechen. In Studien am Fettgewebe wurde aber gezeigt (45), daß bei einer Lipolyse in Gegenwart eines Kohlenhydrats das Glycerin höher ansteigt, während die Freisetzung der Fettsäuren gegenüber den Kontrollansätzen vermindert ist. Ob allein dadurch die ungewöhnlich starke Dissoziation von Gly-

cerin und NFS im Serum vollständig geklärt werden kann, muß dahingestellt bleiben.

Es fällt auf, daß dem xylitinduzierten Insulinstieg kein adäquater Blutzuckerabfall folgt. In Einzelfällen fanden wir sogar einen Anstieg der Glucose um 30 mg%, der bis zur 20. Minute andauerte. Diese fehlende Senkung bzw. diese leichte initiale Erhöhung der Serumglucose trotz Insulinausschüttung wurde auch von KUZUYA et al. (55) und SPITZ und RUBINSTEIN (86) im Gegensatz zu HIRATA et al. (35) beobachtet.

In unseren Untersuchungen unterschieden sich zwar Stoffwechselgesunde und Leberkranke, nicht aber Personen mit verschieden starker xylitinduzierter Insulinfreisetzung im Verhalten des Lactats und Pyruvats. Der ausbleibende Glucoseabfall dürfte deshalb kaum mit einer in den Gruppen L_M und G_M schneller verlaufenden Metabolisierung des Xylits und einer dadurch gesteigerten Gluconeogenese zu erklären sein. Vielmehr ist hier an eine gleichzeitig mit der Insulinsekretion einhergehende Glykogenolyse zu denken, wie sie zum Beispiel auch nach Glucagonbelastung angetroffen wird (81).

Es ist bereits eine Reihe von Stoffen bekannt, die in vivo oder in vitro sowohl die Lipolyse als auch die Insulinsekretion (als auch die Glykogenolyse) stimulieren können. Genannt seien Glucagon, ACTH, Theophyllin, Isoproterenol und Adrenalin in Kombination mit Phentolamin. SUTHERLAND und ROBINSON (88) vertreten die Ansicht, daß die angeführten Wirkungen dieser Substanzen über die Bildung von Adenosin-3',5'-phosphat (cycl. AMP) erfolgen. Gegen diese Theorie wird aber der Einwand erhoben, daß Theophyllin als Phosphodiesterasehemmer z.B. die Insulinsekretion nach Glucagon nicht verstärkt (87). Ähnlich argumentieren auch MONTAGUE und TAYLOR (68) bezüglich des Mechanismus der xylitinduzierten Insulinausschüttung: Nachdem es nicht gelang, mit Theophyllin die Insulinfreisetzung aus Inselzellen, die mit dem Pentitol inkubiert wurden, zu steigern, halten die beiden Autoren eine Wirkung des Xylits

über das AMP für unwahrscheinlich. Es muß aber hierzu bemerkt werden, daß ein solcher zusätzlicher Effekt durch die Ergebnisse dieser Versuche nicht ganz ausgeschlossen werden kann, da hierfür nach MALLAISSE et al. (61) ein glucosereiches Medium oder glykogenhaltige β -Zellen erforderlich sind.

Wir haben zur Klärung dieser Frage den Einfluß von Propranolol auf die xylitinduzierte Insulinsekretion untersucht. Von Propranolol wird angenommen, daß es abgesehen von seiner β -adrenolytischen Wirkung noch einen weiteren Angriffspunkt im Aktionsmechanismus des AMP hat (16, 85). Unter diesen Umständen sprechen unsere Befunde durchaus für eine Beteiligung des AMP bei der xylitinduzierten Insulinfreisetzung in vivo: Der Insulinanstieg wurde durch Propranolol um etwa die Hälfte vermindert, aber die Glucosekonzentration blieb trotzdem unter dem Wert des Kontrollversuchs. Vielleicht können diese Ergebnisse damit erklärt werden, daß durch Propranolol sowohl die Insulinausschüttung als auch die Glykogenolyse beeinflußt werden. Unklar bleibt allerdings, warum der Glycerinanstieg nicht betroffen ist.

Wie bereits berichtet, wurde von verschiedenen Autoren die direkte Wirkung des Xylits auf isolierte Pankreasinseln und auf isoliertes Fettgewebe nachgewiesen. Unsere Ergebnisse sprechen aber ebenso wie die oben diskutierten Befunde bei Tierexperimenten gegen die alleinige Verantwortlichkeit des Pentitols für den Insulinanstieg, der nach intravenöser Belastung gefunden wird. Die hier gezeigte Korrelation von Glycerin- und Insulinanstieg trotz großer Schwankungen dieser Parameter von Person zu Person erfordert unserer Ansicht nach eine andere Erklärung:

Xylit könnte die prompte Ausschüttung eines Hormons in individuell verschiedener Menge stimulieren, das seinerseits eine mehr oder weniger große Insulinfreisetzung, Lipolyse und evtl. auch Glykogenolyse bewirkt. Es ist uns aber kein humoraler Faktor bekannt, der auch in quantitativer Hinsicht die erziel-

ten Ergebnisse befriedigend erklären könnte.

Zum anderen ist an die Anwesenheit oder Stimulation eines Faktors zu denken, der die Xylitwirkung verstärkt, oder aber eines Agens, das sie behindert.

Eine solche Substanz wurde von uns zunächst im Adrenalin gesehen, nachdem bekannt ist, daß die insulinfreisetzende Wirkung einer Reihe von Stoffen durch dieses Hormon gehemmt wird, und in unseren Untersuchungsgut die Leberkranken ohne Insulinanstieg nach Xylit signifikant höhere Nüchternwerte des Glycerins und der NFS aufwiesen. Da es aber nicht gelang, bei einer ausgewählten Versuchsperson durch eine Xylitbelastung unter Phentolamininfusion einen Insulinanstieg zu provozieren, dürfte das Adrenalin nicht als Ursache für die ausbleibende Insulinsekretion in Frage kommen.

Auch die Beziehung einiger anderer Befunde zur xylitinduzierten Insulinsekretion soll noch kurz erörtert werden. Einer besonderen Erwähnung bedürften hier die deutlich erhöhten Nüchternwerte des Glycerins, der NFS und der Glucose bei den Probanden der Gruppe L_0 . Nachdem bei den Stoffwechselgesunden dieser Unterschied zwischen den Gruppen G_0 und G_M nur sehr schwach ausgeprägt ist, dürfte den beiden Parametern keine kausale Bedeutung für den ausbleibenden Insulinanstieg zukommen. Möglicherweise liegt bei den Patienten der Gruppe L_0 und G_0 eine Verschiebung des endokrinen Gleichgewichts vor, die sich aber nur bei gleichzeitig eingeschränkter Kompensationsfähigkeit infolge einer Lebererkrankung manifestiert. Ob hierbei das in der Gruppe L_0 erhöhte durchschnittliche Lebensalter eine wesentliche oder nur begleitende Rolle spielt, ist nicht zu entscheiden.

Auch der Glucoseassimilationskoeffizient hat zweifellos eine gewisse Bedeutung für den Umfang der Insulinsekretion. Wie aus Abb. 10 hervorgeht, fanden wir bei Leberkranken mit reduziertem K_G -Wert eine verminderte Steilheit der Regressionsgeraden, die die Beziehung zwischen maximalem Insulin- und Glycerinanstieg wiedergibt. Berücksichtigt man aber den oben

vorgeschlagenen Sekretionsmechanismus und die gegenwärtigen Vorstellungen von der Pathogenese des Diabetes (14), so könnte der Befund damit erklärt werden, daß der postulierte Faktor bei diesen Personen Insulinfreisetzung und Lipolyse nicht mehr in gleichem Maße zu stimulieren vermag, da hier das Pankreas im Unterschied zum Fettgewebe eine verminderte Ansprechbarkeit auf diesen Reiz zeigt.

Mechanismus dieser Insulinfreisetzung und Ursache des unterschiedlichen Insulinanstiegs sind damit immer noch unklar. Die vorliegenden Ergebnisse weisen aber darauf hin, daß die bei einem Teil der Probanden beobachtete deutliche Insulinsekretion nach Xylitbelastung kein isoliertes Phänomen darstellt, sondern als Ausdruck einer besonderen Reaktion des gesamten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels auf das Pentitol gewertet werden muß. Offen bleibt die Frage, ob dieser Sekretionsmechanismus auch unter physiologischen Bedingungen von Bedeutung ist.

3. Die Auswirkung der Lebercirrhose auf xylit- und glucose-induzierte Stoffwechselveränderungen

Während es nach Glucosebelastung bei allen nichtdiabetischen Personen in der Regel zu einem deutlichen Insulinanstieg im Serum kommt, ist nach Xylitgabe nur in 50% der Fälle mit einem solchen Effekt zu rechnen. Dieser Insulinanstieg hat bei beiden Kohlenhydraten unterschiedliche Bedeutung im Hinblick auf die Stoffwechselveränderungen.

Die Glucose wird weitgehend insulinabhängig verwertet. Der Glucoseassimilationskoeffizient gibt deshalb Auskunft, inwieweit die Insulinsekretion den Bedürfnissen einer gegebenen Stoffwechsellage genügt. Damit hängt die Höhe des Insulinspiegels zu einem Teil von Faktoren ab, die die Elimination der Glucose aus dem Blut beeinträchtigen. Hierbei ist vor allem an einen erhöhten Gehalt des Serums an freie Fettsäuren (26) an eine erhöhte STH - Konzentration (15,80) und an eine Ver-

änderung der Leberdurchblutung und eine Verminderung des Leberparenchyms (s.S.9) zu denken. Es ist verständlich, daß bei eingeschränkter Funktionsreserve des Pankreas unter diesen Bedingungen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels resultieren können. Aus diesen Überlegungen geht aber auch hervor, daß aus dem Insulinspiegel allein nicht ersichtlich ist, ob die insulinantagonistischen Einflüssen tatsächlich kompensiert sind. Der K_G -Wert ist deshalb besser zur Beurteilung des Glucosestoffwechsels geeignet als der Umfang der Insulinsekretion. Der Abfall der Fettsäuren scheint allerdings nicht mit dem Glucoseassimilationskoeffizienten korreliert zu sein (48).

Die Verwertung von Xylit ist nicht abhängig vom Insulin. Die Senkung des NFS wird aber zweifellos durch dieses Hormon zusätzlich beeinflusst (s.Abb. 8, Abb. 16, Abb. 17), was wegen der großen individuellen Schwankungen bei Leberkranken zu unterschiedlichen Veränderungen führt und deshalb beachtet werden sollte. Der K_G -Wert hat dagegen, wie bereits besprochen, nur geringe Bedeutung. Daraus ist ersichtlich, daß die Stoffwechselwirkung von Xylit und Glucose durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Der Vergleich der beiden Kohlenhydratbelastungen wird dadurch erschwert.

Glucose wird auch heute noch als der bedeutenste Stimulator der Insulinsekretion betrachtet. Wie auch in anderen Arbeiten gezeigt wurde (48, 60), erfolgt die Freisetzung nach Glucosebelastung in zwei Phasen. Leberkranke weisen eine Hyperinsulinämie auf, die in unseren Versuchen bis zur 60. Minute andauerte. Verstärkte Sekretion und verzögerter Abbau dürften die Ursachen hierfür sein (48). Demgegenüber zeigt der Insulinspiegel nach Xylit einen eingipfligen Verlauf. Es besteht kein Unterschied zwischen Stoffwechselgesunden und Leberkranken. Auf Grund der Dauer des erhöhten Insulinspiegels läßt sich sagen, daß die Applikation von Glucose zu einer viel stärkeren Beanspruchung des insulären Apparates führt als die Gabe einer gleichen Menge Xylit. Die große Variationsbreite des xylitinduzierten Insulinsekretion ist allerdings zu berücksichtigen.

Zur Beurteilung der Verwertung von Kohlenhydraten in vivo werden verschiedene Verfahren angewandt, mit denen in der Regel nur einzelne Aspekte des Metabolismus untersucht werden können. So wird der Abfall des anorganischen Phosphates im Serum oder der Anstieg des Lactats mit dem Einschleusen des Kohlenhydrats in die abbauenden Stoffwechselwege (65,94), die Abatmung von $^{14}\text{CO}_2$ nach Gabe von markierten Substanzen mit der Ausbeute an freier Energie in Zusammenhang gebracht (82, 8a). Als beste Methode zur Beurteilung der gesamten Metabolisierung wurde zunächst die Bestimmung der Eliminationskonstanten angesehen. Nach BÄSSLER et al. (8) ist aber die Aussagekraft dieser Größe bezüglich des Xylitabbaus gering.

In dieser Arbeit haben wir die Veränderung der Metabolite Lactat und Pyruvat untersucht. Als gutes Maß für den Abbau des Xylits kann der Anstieg des Lactat/Pyruvat - Quotienten gelten, der sich aus der Verschiebung des intrazellulären NAD/NADH_2 - Gleichgewichts zu Gunsten des reduzierten Pyridinnucleotids ergibt (1). Demnach sprechen die Ergebnisse unserer Versuche für eine verminderte Abbaugeschwindigkeit bei Leberkranken. Trotzdem kann aber nicht bezweifelt werden, daß auch bei diesen Patienten noch eine gute Verwertungsmöglichkeit für Xylit besteht. Die deutlich Erhöhung des Lactats spricht jedenfalls für eine solche Annahme.

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß auch die Verabreichung von Äthylalkohol zu einem Anstieg des Lactat/Pyruvat - Quotienten führt. Die diesem Vorgang zu Grunde liegende Veränderung des Redoxpotentials in den Leberzellen scheint eine kausale Bedeutung für die Pathogenese der alkoholinduzierten Leberzellverfettung zu haben (11). Xylit scheint aber bei der üblichen Dosierung keine Fettleber zu erzeugen (57 a, 68). OTHA (73) gelang es im Tierexperiment sogar, durch Xylit die Ausbildung einer Fettleber bei Cholinmangel zu verhindern

Nach Glucosebelastung kommt es zum Lactat- und Pyruvatanstieg. Die nur zögernd einsetzenden Veränderungen und das lange be-

stehende Plateau deuten auf einen im Vergleich zu Xylit langsameren Abbau dieses Zuckers hin. Zu dem gleichen Schluß kommen auch WOLF et al. (94) auf Grund des von ihnen beobachteten Verhalten des Serumphosphats nach Xylit und Glucosebelastung. Es wäre denkbar, daß nach Glucose zunächst die Glykogenbildung im Vordergrund steht, und erst später der Embden - Meyerhof - Weg beschritten wird, während nach Xylit zuerst die abbauenden Reaktionen ablaufen, und danach die Gluconeogenese aus dem Lactat und die Glykogenbildung erfolgt. Hierbei dürfte auch von Bedeutung sein, daß die Metabolisierung von Xylit nur zu einem Teil durch die Aktivität der Phosphofruktokinase gesteuert werden kann (s. Abb 2). Die Elimination des angehäuften Lactats scheint weitgehend durch die Leber zu erfolgen, da dieser Vorgang bei Leberkranken mehr Zeit beansprucht als bei Stoffwechselgesunden. Nach unseren Ergebnissen scheint die Xylitverwertung bei Leberkrankheit stärker als der Glucoseabbau betroffen zu sein. Bedenkt man aber die hohe Leberaffinität des Pentitols, so ist die gefundene Beeinträchtigung überraschend gering.

Der fettsäuresenkende Effekt von Xylit und Glucose wurde auch durch diese Arbeit bestätigt. Wir fanden aber bei keinem Kohlenhydrat deutliche Unterschiede zwischen Stoffwechselgesunden und Leberkranken, so daß der Leber bei diesen Stoffwechselveränderungen wohl keine entscheidende Bedeutung beizumessen ist. Die Hauptursache dieses Fettsäureabfalls muß demnach in einer verminderten Freisetzung aus dem Fettgewebe gesehen werden. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß Xylit im Fettgewebe in ähnlichem Umfang wie Glucose metabolisiert wird. Bei der Senkung der Fettsäuren nach Glucosebelastung hat Insulin eine dreifache Funktion (28):

- a) Es ermöglicht einen raschen Eintritt der Glucose in die Fettzelle und damit die Reesterifikation der NFS.
- b) Es hemmt die Lipolyse.
- c) Es aktiviert die Lipoproteinlipase, die die Auf-

nahme der Lipoproteine des Blutes in das Fettgewebe ermöglicht.

Diesem dreifachen Insulineffekt entspricht das Verhalten des Glycerins und der NFS: Der Glycerinabfall beruht auf einer Hemmung der Lipolyse, während für die Erniedrigung des Fettsäuren/Glycerin - Quotienten eine verstärkte Reesterifikation als zusätzlicher Stoffwechselvorgang von Bedeutung sein dürfte.

Da Xylit die Zellmembran frei passieren kann, ist die deutliche Senkung der Fettsäuren auch ohne Insulinanstieg verständlich. Die hier fehlende Beeinflussung der Lipolyse findet ihren Ausdruck in quantitativen Unterschieden zu den Ergebnissen nach Glucosebelastung.

Ein noch nicht befriedigend erklärbarer Befund ist der deutliche initiale Glycerinanstieg nach Xylitbelastung, wie er bereits von SCHULTIS et al. (83) beschrieben wurde. Wenn auch diese Ergebnisse mit den Untersuchungen am Fettgewebe zu vereinbaren sind (50), so ist doch die Dissoziation von Fettsäuren und Glycerin unerwartet hoch.

An der Elimination des Glycerins aus dem Serum (Abb. 7) wird die Störung der Homöostase bei Leberkranken sichtbar. Es zeigt sich aber, daß Insulin in diesem Fall in der Lage ist, die beeinträchtigte homöostatische Funktion der Leber durch Hemmung oder Aktivierung von Stoffwechselvorgängen zu kompensieren.

4. Schlußfolgerungen

Wie auf S. 11 erörtert wurde, scheint bei einer chron. Lebererkrankung bereits die normale Kohlenhydratzufuhr eine besondere Belastung für das endokrine Pankreas darzustellen, aus der bei entsprechender erblicher Veranlagung ein ausgeprägter Diabetes resultieren kann.

Nachdem eine kausale Therapie der Lebercirrhose nicht möglich ist, kann eine Prophylaxe des hepatogenen Diabetes nur in ei-

ner größtmöglichen Schonung des insulären Apparates durch geeignete diätetische Maßnahmen bestehen. Dies kann dadurch geschehen, daß die Glucose in der Nahrung so weit wie möglich durch Kohlenhydrate ersetzt wird, welche die Insulinsekretion nicht oder nur in geringem Maße stimulieren. Auch die Beeinflussung insulinantagonistisch wirkender Faktoren dürfte nützlich sein.

Xylit erfüllt hinsichtlich der pharmakodynamischen Wirkungen zweifellos bei einem Teil der Patienten die Bedingungen für eine erfolgreiche Anwendung: Er stellt eine gute Energiequelle für den Organismus dar, wird auch bei Leberkranken gut verwertet und führt zu einer von der Insulinfreisetzung unabhängigen Senkung der Fettsäuren. Bei 50% der Probanden kam es zu keiner Insulinsekretion. In den übrigen Fällen bewirkte des Pentitol meist einen geringeren Anstieg des IRI als Glucose. Außerdem ist auch die Dauer des erhöhten Insulinspiegels im Blut, die gewisse Schlüsse auf die Menge des abgegebenen Hormons zuläßt, nach Xylitbelastung geringer.

Nachdem aber diese Insulinfreisetzung erhebliche individuelle Schwankungen aufweist, ergibt sich die Notwendigkeit, bei jedem diabetesgefährdeten Patienten unter standardisierten Bedingungen das Verhältnis von xylit- und glucoseinduziertem Insulinanstieg zu untersuchen. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit kommen für eine diätetische Einstellung mit Xylit in erster Linie nur solche Personen in Frage, die im Belastungsversuch keine Insulinausschüttung zeigen. In den anderen Fällen kann über eine derartige Prophylaxe erst geurteilt werden, wenn Klarheit über die Natur des oben postulierten Faktors und seine Bedeutung bei langzeitiger oraler Xylitgabe besteht.

Zumindest bei einem Teil der Patienten dürften also hinsichtlich der Stoffwechselwirkungen des Xylits die Grundlagen für eine erfolgreiche Anwendung gegeben sein. Endgültige Aussagen über den Wert einer solchen Diät sind aber erst nach entsprechenden klinischen Studien möglich. Von FÖRSTER (27) wurde vor

kurzem wegen der langsamen Resorption des Pentitols aus dem Darm eine Tageshöchstdosis von 30-50g empfohlen. Es ist ungewiß, ob mit so geringer Menge, die nur einen Bruchteil der Gesamtkohlenhydratzufuhr ausmacht, ein günstiger Effekt erzielt werden kann. Hier muß noch geprüft werden, ob eine allmähliche Adaptation an höhere Tagesdosen möglich ist. DUBACH et al. (22) berichten, daß bei gleichmäßiger Verteilung über den Tag sogar 220g/die ohne Nebenwirkungen - von gesunden Probanden - vertragen wurden.

Abschließend soll noch auf das Problem hingewiesen werden, den Kreis der Personen zu ermitteln, für die eine solche Prophylaxe des hepatogenen Diabetes notwendig und sinnvoll ist. Wie bereits in der Einleitung besprochen wurde, scheint die erbliche Veranlagung eine besondere Bedeutung für das Auftreten dieser Stoffwechselstörung zu haben. In Betracht kommen deshalb vor allem Leberkranke, deren Familie mit dem Diabetes belastet ist. Weiterhin müssen besonders Patienten, bei denen es im Laufe der Lebererkrankung zu einer reduzierten Glucosetoleranz kommt, als diabetesgefährdet betrachtet werden, nachdem hier offenbar die Insulinsekretion nicht in vollem Maße den Bedürfnissen genügen kann. Von CERASI und LUFT (15) wurde in letzter Zeit darauf hingewiesen, daß die Dynamik des Insulinstiegs nach Glucosebelastung zur Ermittlung einer diabetischen Veranlagung herangezogen werden könnte. Über die Treffsicherheit dieser Methode ist aber erst in der Zukunft ein Urteil möglich.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei zehn stoffwechselgesunden und zwölf leberkranken Personen wurde das Verhalten von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels nach intravenöser Xylit- und Glucosebelastung untersucht.

1. Die Hälfte der leberkranken und stoffwechselgesunden Probanden zeigte nach Xylitgabe einen deutlichen Anstieg des Seruminsulins. Beim Vergleich entsprechender Gruppen mit unterschiedlicher Insulinfreisetzung war eine Wirkung dieses Hormons auf den Fettstoffwechsel erkennbar. Ein Effekt des Insulins auf den Glucosespiegel dieser Versuchspersonen konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Umfang der xylit- und der glucoseinduzierten Insulinsekretion bestand nicht. Es ergab sich jedoch nach Xylitbelastung eine auffallende Korrelation zwischen Insulin- und Glycerinanstieg. Bei gleichzeitiger Propranololinfusion war bei einer Person der xylitinduzierte Insulinanstieg um etwa die Hälfte vermindert. Bei einem anderen Probanden, der nach einfacher Xylitbelastung keinen Insulinanstieg aufwies, konnte auch durch eine zusätzliche Phentolamininfusion keine Hormonsekretion provoziert werden.

An Hand dieser Ergebnisse wurde die Beteiligung eines noch unbekannten Faktors diskutiert, der in individuell unterschiedlicher Menge vorhanden ist bzw. durch Xylit freigesetzt wird und - möglicherweise über das cycl. AMP - gleichzeitig Insulinsekretion, Lipolyse und Glykogenolyse beeinflusst.

Die Xylitverwertung, als deren Korrelat wir das Verhalten von Lactat und Pyruvat im Blut betrachteten, war unabhängig vom Umfang des Insulinanstiegs.

2. Bei Leberkranken fanden wir eine geringfügige Störung des Xylitabbaus. Aber auch unter diesen Bedingungen schien das Pentitol etwas rascher als die Glucose metabolisiert zu werden.

Das Verhalten des Insulins nach Xylitbelastung war, wie bereits erwähnt, nicht einheitlich. Bei der Hälfte der Versuchspersonen blieb das IRI nahezu unverändert, während in einigen Fällen sogar höhere Serumkonzentrationen als nach Glucose beobachtet wurden. Die xylitinduzierte Insulinsekretion war jedoch auch bei Leberkranken nur von kurzer Dauer. Dagegen unterschied sich diese Gruppe nach Glucosebelastung durch eine lang anhaltende Hyperinsulinämie deutlich von den Stoffwechselgesunden.

Unabhängig vom Funktionszustand der Leber kam es nach Xylit und Glucose zu einer ausgeprägten Senkung der NFS. Die Glucose hatte dabei eine etwas stärkere Wirkung als Xylit bei solchen Personen, die nach Gabe des Pentitols keinen Insulinanstieg zeigten.

3. Es wurde diskutiert, ob nach den hier beschriebenen Stoffwechseleffekten die Verwendung von Xylit als Ersatzzucker geeignet sein könnte, die Ausbildung eines hepatogenen Diabetes zu verhindern oder günstig zu beeinflussen. Auf die gute Verwertung des Pentitols bei Leberkranken, auf die fettsäure-senkende Wirkung und auf die geringe Belastung für das endokrine Pankreas wurde dabei hingewiesen. Wegen der großen individuellen Unterschiede müßten aber vor einer diätetischen Einstellung bei jedem Einzelnen Umfang von xylit- und glucoseinduzierter Insulinsekretion miteinander verglichen werden. Die Zweckmäßigkeit einer solchen Prophylaxe wäre erst nach entsprechenden klinischen Verlaufsbeobachtungen zu beurteilen.

Als noch nicht befriedigend geklärtes Problem wurde die Ermittlung diabetesgefährdeter Leberkranker kurz besprochen.

Tafel I: Serumkonzentration des Insulins ($\mu\text{U/ml}$) vor und nach Xylitbelastung ($0,3\text{g/kg}$)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	50	60	120	
L _O	R.M.	8	7	16	16	16	11	11	14	14	16
	M.A.	9	6	9	9	9	11	11	7	6	12
	W.U.		12	6	15	11	12	10	11	14	7
	V.K.	12	17	19	21	20	17	21	13	16	15
	H.M.	26	28	25	25	23	24	24	25	32	40
	S.M.		11	14	13	14	13	12	12	12	15
	$\bar{x}$	14	14	15	16	16	15	15	14	16	18
	s	8	8	6	5	5	5	6	6	9	11
L _M	W.N.	8	6	20	20	20	10	8	7	11	9
	T.V.	7	7	18	18	18	11	11	13	14	9
	K.T.	13	3	34	35	37	34	15	16	16	5
	L.E.	13	6	52	43	35	20	22	18	15	15
	Z.A.	10	8	21	21	15	22	16	12	15	9
	M.J.	8	8	33	38	29	15	11	7	12	8
	$\bar{x}$	10	6	30	29	26	19	14	12	14	9
	s	3	2	13	11	10	8	5	4	2	3
L _O +L _M	$\bar{x}$	12	9	22	23	21	17	14	13	15	13
	s	5	6	13	11	10	7	5	5	6	10
G _O	B.F.		6	6	6	7	8	6	10	7	7
	Z.S.	5	5	8	8	8	13	8	7	7	10
	D.V.	11	6	11	10	9	9	13	7	7	10
	K.K.	4	5	6	7	4	7	7	4	6	7
	H.H.	3	3	10	8	8	8	7	6	6	3
	$\bar{x}$	6	5	8	8	7	9	8	7	7	7
	s	3	1	2	2	2	2	3	2	1	3
G _M	M.A.	5	5	8	20	20	17	14	12	17	13
	K.R.	4	4	22	23	16	7	6	5	8	5
	S.W.	11	5	61	83	51	15	10	13	13	6
	S.K.	6	5	69	69	55	32	24	11	13	6
	P.E.	4	3	18	18	11	12	5	7	7	4
	$\bar{x}$	6	4	36	43	31	17	12	10	12	7
	s	3	1	27	31	26	10	7	3	4	3
G _O +G _M	$\bar{x}$	6	5	22	25	19	13	10	8	9	7
	s	3	1	24	28	20	7	6	3	4	3

Tafel II: Serumkonzentration der Glucose (mg%) vor und nach Xylitbelastung (0,33g/kg)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	50	60	120	
L _O	R.M.	89	98	94	94	93	95	99	99	100	84
	M.A.	110	106	108	110	111	113	125	123	120	127
	W.U.	109	115	121	119	122	132	130	135	136	112
	V.K.	108	110	110	111	118	117	114	115	127	115
	H.M.	141	147	150	155	151	163	177	178	183	188
	S.M.	104	104	110	115	114	117	107	112	114	110
	$\bar{x}$	110	113	115	117	118	123	125	127	130	123
	s	17	18	19	21	19	23	28	28	29	35
L _M	W.N.	89	92	98	101	105	104	102	102	105	102
	T.V.	89	91	100	104	107	113	118	114	110	95
	K.T.	98	106	106	104	112	116	117	119	120	94
	L.E.	89	97	99	104	101	101	98	95	92	80
	Z.A.	83	88	88	89	93	93	87	88	88	95
	M.J.	95	95	103	100	106	105	105	100	103	96
	$\bar{x}$	91	94	99	100	104	105	105	103	103	94
	s	5	6	6	5	6	9	12	12	12	7
L _O +L _M	$\bar{x}$	100	103	107	109	111	114	114	115	116	108
	s	16	16	16	17	16	19	24	25	25	29
G _O	B.F.	91	91	105	109	112	115	120	106	103	97
	Z.S.	86	85	90	98	106	112	105	107	100	87
	D.V.	97	101	107	114	115	117	120	115	107	102
	K.K.	74	82	83	81	82	79	76	80	75	84
	H.H.	85	86	86	89	93	91	93	92	91	84
	$\bar{x}$	86	89	94	98	102	103	103	100	95	90
	s	8	8	11	14	14	17	19	14	12	8
	G _M	M.A.	90	96	105	100	100	106	111	122	123
K.R.		89	92	106	113	111	102	102	100	98	93
S.W.		82	92	104	108	111	108	97	89	89	89
S.K.		90	90	104	116	120	117	107	99	95	95
P.E.		91	105	107	109	110	113	103	94	105	89
$\bar{x}$		88	95	105	109	110	110	104	101	102	94
s		3	5	1	5	6	5	5	12	13	5
G _M +G _O		$\bar{x}$	87	92	98	104	106	106	103	100	99
	s	6	7	9	12	12	12	12	12	12	7

Tafel III: Konzentration des Lactats im Blut (mg%) vor
und nach Xylitbelastung (0,33g/kg)

t in min	N ₂	10	15	20	30	40	50	60	120	
L _O	R.M.	5,9	8,9	9,9	10,9	10,7	9,6	10,6	7,3	9,3
	M.A.	4,7	7,5	8,2	8,8	10,9	10,5	11,8	10,7	9,4
	W.U.	5,6	11,7	11,4	11,0	10,0	9,6	8,5	6,8	8,3
	V.K.	8,8	12,2	11,6	13,0	13,3	13,8	12,2	9,9	9,5
	H.M.	6,7	10,0	11,8	11,7	12,5	11,6	11,0	11,0	11,5
	S.M.	7,9	11,8	12,4	12,9	11,5	9,7	10,3	9,5	9,6
	$\bar{x}$	6,6	10,3	10,9	11,4	11,5	10,8	10,7	9,2	9,6
s	1,5	1,9	1,5	1,5	1,2	1,6	1,3	1,8	1,1	
L _M	W.N.	12,1	15,5	16,3	17,1	17,1	17,1	17,0	17,5	15,2
	T.V.	18,0	26,8	25,2	25,9	30,8	27,6	26,2	24,4	21,2
	L.E.	5,3	10,9	11,8	11,8	11,7	10,8	8,9	8,5	5,3
	K.T.	10,4	12,9	13,2	13,4	16,0	13,8	13,3	12,8	11,5
	Z.A.	6,7	9,2	10,3	10,0	11,7	10,0	9,8	8,9	8,5
	M.J.	6,0	8,5	10,4	11,1	12,4	8,5	8,9	6,7	7,0
	$\bar{x}$	9,7	14,0	14,5	14,9	16,6	14,6	14,0	13,1	11,5
s	4,8	6,8	5,7	5,9	7,3	7,0	6,8	6,7	5,9	
L _O +L _M	$\bar{x}$	8,2	12,2	12,7	13,1	14,1	12,7	12,4	11,2	10,5
	s	3,8	5,2	4,4	4,6	5,7	5,3	5,0	5,2	4,3
G _O	B.F.	7,3	8,7	9,1	9,4	12,2	8,6	7,5	6,5	6,8
	Z.S.	6,8	10,0	12,4	14,8	14,8	12,8	11,3	8,6	6,6
	D.V.	10,1	12,1	13,1	12,1	11,0	10,8	9,0	9,6	9,1
	K.K.	7,9	11,8	11,2	11,5	9,1	8,3	7,9	7,8	9,6
	H.H.	6,1	10,2	9,9	10,3	10,7	8,7	8,1	6,7	5,4
	$\bar{x}$	7,6	10,6	11,1	11,6	11,6	9,8	8,7	7,8	7,5
	s	1,5	1,3	1,7	2,0	2,2	1,9	1,5	1,1	1,8
G _M	M.A.	7,0	9,2	11,3	13,3	13,6	13,6	11,3	10,2	9,7
	K.R.	10,3	11,5	11,5	11,3	11,2	10,8	9,2	9,5	8,9
	S.W.	8,5	10,8	12,1	12,6	10,2	9,4	8,5	7,0	9,3
	S.K.	9,2	11,6	11,5	10,7	11,1	10,7	9,7	9,0	8,6
	P.E.	6,4	8,5	10,1	10,1	10,8	9,9	8,4	6,6	5,4
G _O +G _M	$\bar{x}$	8,3	10,3	11,3	11,6	11,4	10,8	9,4	8,4	8,4
	s	1,5	1,4	0,7	1,3	1,5	1,6	1,2	1,5	1,6
	$\bar{x}$	8,0	10,4	11,2	11,6	11,4	10,3	9,1	8,1	7,9
	s	1,5	1,4	1,2	1,6	1,7	1,8	1,4	1,4	1,7

Tafel IV: Konzentration des Pyruvats im Blut (mg%) vor und nach Xylitbelastung (0,33g/kg)

t in min	N ₂	10	15	20	30	40	50	60	120		
L _O	V.K.	0,55	0,49	0,45	0,41	0,58	0,63	0,64	0,62	0,59	
	H.M.	0,54	0,45	0,45	0,44	0,43	0,33	0,34	0,24	0,53	
	S.M.	0,70	0,66	0,62	0,63	0,61	0,61	0,57	0,49	0,61	
	$\bar{x}$	0,60	0,53	0,51	0,49	0,54	0,52	0,52	0,52	0,58	
	s	0,09	0,11	0,09	0,12	0,10	0,17	0,15	0,21	0,04	
L _M	L.E.	0,60	0,45	0,46	0,43	0,63	0,68	0,68	0,55	0,49	
	K.T.	0,47	0,52	0,56	0,61	0,51	0,60	0,54	0,48	0,68	
	Z.A.	0,61	0,56	0,59	0,61	0,67	0,66	0,65	0,58	0,53	
	M.J.	0,54	0,41	0,28	0,28	0,31	0,30	0,34	0,38	0,41	
	$\bar{x}$	0,56	0,49	0,47	0,48	0,53	0,56	0,55	0,50	0,53	
L _O +L _M	s	0,06	0,06	0,14	0,16	0,14	0,18	0,15	0,09	0,11	
	$\bar{x}$	0,57	0,51	0,49	0,49	0,53	0,54	0,54	0,48	0,55	
	s	0,07	0,08	0,12	0,13	0,21	0,16	0,14	0,13	0,08	
	G _O	D.V.	0,87	0,66	0,67	0,38	0,82	0,89	0,72	0,54	0,58
		K.K.	0,78	0,39	0,36	0,38	0,62	0,68	0,73	0,64	0,47
H.H.		0,61	0,37	0,36	0,35	0,61	0,61	0,59	0,46	0,25	
$\bar{x}$		0,75	0,47	0,46	0,37	0,68	0,72	0,68	0,55	0,43	
s		0,13	0,16	0,18	0,02	0,12	0,13	0,08	0,09	0,16	
G _M	K.R.	0,78	0,39	0,36	0,38	0,62	0,68	0,73	0,64	0,47	
	S.K.	0,58	0,22	0,23	0,25	0,25	0,23	0,31	0,39	0,58	
	S.W.	0,99	0,42	0,40	0,46	0,59	0,50	0,41	0,58	0,67	
	P.E.	0,54	0,34	0,39	0,39	0,40	0,37	0,38	0,26	0,35	
	$\bar{x}$	0,72	0,34	0,32	0,37	0,46	0,45	0,46	0,47	0,51	
G _O +G _M	s	0,21	0,09	0,09	0,09	0,17	0,18	0,18	0,17	0,14	
	$\bar{x}$	0,73	0,39	0,39	0,37	0,56	0,56	0,55	0,50	0,48	
	s	0,16	0,13	0,13	0,06	0,18	0,22	0,17	0,14	0,14	

Tafel V: Serumkonzentration des freien Glycerins ($\mu\text{Mol/l}$)
vor und nach Xylitbelastung ($0,33\text{g/kg}$)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	50	60	120	
L _O	R.M.	135	87	124	126	128	124	118	105	114	123
	M.A.	97	81	158	170	183	171	173	148	139	105
	W.U.	102	77	85	110	105	90	70	75	70	110
	V.K.	88	94	118	120	106	107	97	98	95	92
	H.M.	85	94	141	142	165	173	171	160	133	102
	S.M.	81	81	122	111	97	75	75	84	82	88
	$\bar{x}$	98	86	125	130	131	123	117	112	106	103
	s	20	7	25	24	36	42	46	36	28	14
L _M	W.N.	48	43	84	79	73	68	39	41	55	67
	T.V.	62	59	135	153	152	99	62	58	57	75
	L.E.	41	56	176	169	152	68	52	50	51	70
	K.T.	39	39	136	124	112	100	37	33	29	30
	Z.A.	58	57	100	90	76	58	46	36	45	62
	M.J.		43	145	156	168	74	57	39	24	36
	$\bar{x}$	50	50	129	128	122	78	49	43	44	57
	s	10	9	33	37	42	18	10	10	14	19
L _M +L _O	$\bar{x}$	76	69	127	129	126	100	83	77	75	80
	s	30	22	28	30	37	38	49	45	40	29
G _O	B.F.	93	93	127	125	122	93	100	90	90	96
	Z.S.	70	73	97	93	80	71	57	48	53	75
	D.V.	42	40	94	72	52	32	20	18	22	23
	K.K.	35	37	63	51	41	37	32	33	33	41
	H.H.		41	67	72	62	36	26	27	26	53
	$\bar{x}$	60	57	90	83	71	54	47	43	45	58
	s	26	25	26	28	26	27	33	28	28	29
	G _M	M.A.	30	45	110	91	101	85	54	30	41
K.R.		73	85	116	93	65	64	53	48	46	34
S.W.		24	24	111	119	96	37	24	24	23	26
S.K.		24	24	82	85	50	52	37	25	33	30
P.E.		42	51	137	144	116	71	48	50	40	43
$\bar{x}$		39	46	111	106	86	62	43	35	37	39
s		21	25	19	25	26	18	13	13	9	14
G _M +G _O		$\bar{x}$	45	51	100	95	79	58	45	39	41
	s	24	23	23	26	27	20	22	20	19	22

Tafel VI: Serumkonzentration der NFS ($\mu\text{Val/l}$) vor und nach Xylitbelastung ($0,33\text{g/kg}$)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	50	60	120	
L _O	R.M.	812	847	718	592	467	324	276	267	339	890
	M.A.	730	650	580	560	540	540	545	490	530	360
	W.U.	875	760	810	722	703	625	500	486	464	452
	V.K.	760	855	850	845	802	674	610	560	520	350
	H.M.	700	770	770	800	810	830	830	810	780	400
	S.M.		1000	940	830	700	530	490	590	530	690
	$\bar{x}$	775	814	746	725	670	587	541	534	527	524
	s	69	118	128	122	140	169	171	176	144	219
L _M	W.N.	532	590	665	563	463	371	274	245	268	481
	T.V.	544	704	756	720	672	527	417	398	378	504
	K.T.	475	465	499	410	330	258	274	233	193	279
	L.E.	426	424	420	377	295	147	119	118	189	400
	Z.A.	435	644	794	745	594	370	302	229	215	381
	M.J.	305	480	490	465	267	130	110	90	100	187
	$\bar{x}$	452	551	604	547	437	300	277	219	224	372
	s	87	111	156	158	168	152	105	110	95	121
G _O	B.F.		390	372	296	210	195	260	154	185	370
	Z.S.	580	585	515	472	370	291	187	205	169	273
	D.V.	276	270	251	205	175	154	120	118	146	195
	K.K.	210	208	196	218	226	214	175	189	191	228
	H.H.	288	303	270	248	216	194	173	186	200	260
	$\bar{x}$	339	351	321	288	239	210	183	170	178	265
	s	165	146	126	104	74	50	50	35	21	70
G _M	M.A.	347	471	503	426	394	393	297	239	292	439
	K.R.	347	352	204	214	203	200	186	179	164	125
	S.W.	152	169	140	138	99	116	92	86	85	89
	S.K.	161	174	156	130	147	158	102	100	87	147
	P.E.	193	414	309	265	220	164	157	166	106	168
	$\bar{x}$	240	316	262	235	219	206	166	154	147	194
	s	99	138	150	122	126	109	81	62	88	140

Tafel VII:

1. Das Verhalten des freien Glycerins im Serum und des Insulins nach **intravenöser** Belastung mit 2g Glycerin bei der leberkranken Versuchsperson K.T.

t in min	N	2	5	10	20	30	40	50	60
Glycerin 40 (uMol/l)	1340	800	420	220	180	145	113	182	
Insulin 7 (uU/ml)		5	5	8	5	7	6	5	

2. Intravenöse Belastung mit 0,33g/kg Xylit während einer Infusion von 0,08 ug/min Propranolol bei der stoffwechselgesunden Versuchsperson S.K. Die Propranololinfusion dauerte bis zur 60. Minute, die Xylitinjektion erfolgte von der 30. bis zur 34. Minute.

t in min	N	15	30	40	45	50	60	70
Insulin 8 (uU/ml)	6	6	42	40	34	21	10	
Glycerin 29 (uMol/l)	30	29	94	85	80	44	42	
Glucose 97 (mg %)	101	101	112	113	115	104	106	
Lactat (mg %)		10,1	13,7	12,2	12,0	12,0		

3. Intravenöse Belastung mit 0,33g/kg Xylit während einer Infusion von 0,33 mg/min Phentolamin bei der leberkranken Versuchsperson S.M. Die Phentolamininfusion dauerte bis zur 50. Minute, die Xylitinjektion erfolgte von der 30. bis zur 34 Minute.

t in min	N	15	30	35	40	45	50	60
Insulin 11	11	13		18	17	19	21	uU/ml
Glycerin 91	150	158	165	165	164	159	160	uMol/l
Glucose 102	96	99		99	100	103	101	mg %
Lactat		9,6		12,6		13,7		mg %

Tafel VIII: Serumkonzentration der Glucose (mg%) vor und nach Glucosebelastung (0,33g/kg)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	60	120	K _G
<u>L_O+L_M</u>										
R.M.	80	83	239	216	198	185	159	141	89	0,94
M.A.	111	111	269	258	247	229	219	192	129	0,60
W.U.	104	101	238	232	231	217	200	175	132	0,79
V.K.	105	107	280	270	253	230	210	159	102	1,12
H.M.	143	143	307	306	297	282	266	251	184	0,44
S.M.	101	103	258	234	219	182	158	124	104	1,41
W.N.	82		200	176	156	147	132	126	87	0,87
T.V.	117	115	245	258	245	229	210	183	114	0,74
K.T.	86	100	265	219	203	173	149	121	97	1,32
Z.A.	87	89	246	230	219	199	180	137	72	1,14
M.J.	88	88	249	221	216	182	180	155	84	0,77
$\bar{x}$	100	104	254	238	226	205	188	160	109	
s	18	17	28	34	36	38	40	39	32	
<u>G_O+G_M</u>										
B.F.	89	94	248	220		177	159	147	94	1,02
Z.S.		67	200	178	160	131	124	97	80	1,32
D.V.	92	102	249	208	184	167	145	109	94	1,37
K.K.	97	103	273	258	236	216	191	139	83	1,36
H.H.	91	90	233	213	199	179	155	124	59	1,21
M.A.	94	92	281	249	234	214	195	155	79	1,12
K.R.	82	92	281	258	235	183	152	99	95	2,13
S.W.	98	99	270	256	235	201	185	141	88	1,28
S.K.	77	92	209	207	169	144	115	89	83	2,29
P.E.	96	103	258	248	228	191	168	144	96	1,23
$\bar{x}$	91	93	247	230	209	180	159	124	85	
s	7	11	29	29	31	28	27	25	12	

Tafel IX: Serumkonzentration des Insulins ($\mu\text{U/ml}$) vor und nach Glucosebelastung ($0,33\text{g/kg}$)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	60	120
L _O +L _M									
R.M.	10	7	35	18	11		14	22	5
M.A.	8		29	35	25	24	28	23	22
W.U.		17	39	37	39	30	33	24	24
V.K.	18	16	44	36	42	47	48	48	30
H.M.	52	45	55	67	71	77	77	80	85
S.M.	15	16	48	45	24	46	37	32	29
W.N.		11	22	26	33	24	26	27	12
T.V.		16	45	45	45	38	32	31	14
K.T.	6	6	21	27	17	16	12	11	12
Z.A.	5	4	30	32	32	38	42	37	13
M.J.	8	9	44	26	29	37	25	28	16
$\bar{x}$	15	15	38	35	33	37	34	33	24
s	15	12	11	13	16	18	18	18	22

$G_0 + G_M$									
B.F.		8	20	10	13	12	11	12	6
Z.S.		6	25	22	19	19	14	13	15
D.V.		0	16	4	5	16	14	11	6
K.K.	8	7	21	23	23	21	29	23	24
H.H.	7	8	20	25	20	18	14	12	10
M.A.		8	28	20	23	33	32	21	12
K.R.		8	33	31	26	16	12	9	11
S.W.		11	27	24	15	25	28	14	18
S.K.	13	8	105	98	65	57	37	14	9
P.E.	2	9	14	16	11	34	15	11	7
$\bar{x}$	8	7	31	27	21	25	21	14	12
s	4	3	26	26	18	13	9	4	6

Tafel X: Konzentration des Lactats im Blut (mg%) vor und nach Glucosebelastung (0,33g/kg)

t in min	N ₂	10	15	20	30	40	60	120
R.M.	5,6	5,2	5,1	6,3	8,0	7,8	6,6	9,2
M.A.	5,1	5,9	6,2	6,3	7,4	10,1	8,6	7,4
W.U.	6,2	7,0	6,4	9,3	6,6	6,3	6,3	6,6
V.K.	5,6	8,0	6,5	7,1	7,8	8,3	11,8	12,8
H.M.	7,2	8,0	7,4	7,9	7,1	7,7	8,9	9,4
S.M.	7,1	7,3	8,2	8,8	10,7	9,9	8,9	5,7
W.N.	5,6	5,6	5,6	6,3	8,0	7,8	6,6	9,4
T.V.	15,0	17,2	17,1	16,0	16,0	18,0	18,5	15,5
K.T.	7,2	7,5	8,0	8,6	9,5	9,6	8,0	6,0
Z.A.	5,0	6,4	5,7	6,9	6,8	6,0	8,7	6,2
M.J.	4,3	5,1	5,9	4,8	6,3	6,8	5,3	3,8
$L_0 + L_M$	$\bar{x}$	6,7	7,6	7,5	8,0	8,5	8,9	8,4
	s	2,9	3,4	3,4	2,9	2,8	3,3	3,3
Z.S.	6,6	8,0	8,9	8,5	10,1	9,0	7,3	5,4
D.V.	5,3	4,9	5,5	6,0	7,8	7,7	8,3	9,7
K.K.	9,4	10,4	12,0	9,9	10,3	10,3	12,1	4,7
H.H.	6,9	6,9	7,3	8,3	8,9	8,3	7,9	5,6
M.A.	7,0	7,0	8,0	9,6	9,3	10,1	10,5	6,9
K.R.	7,2	7,5	7,9	8,7	9,8	9,2	7,5	5,5
S.W.	6,5	6,8	8,1	8,2	9,8	8,7	7,2	4,6
S.K.	4,7	5,8	8,2	8,5	11,8	11,1	10,0	8,1
P.E.	4,5	4,2	4,9	5,5	6,2	7,0	7,8	6,5
$G_0 + G_M$	$\bar{x}$	6,4	6,8	7,8	8,1	9,3	8,8	6,3
	s	1,5	1,8	2,0	1,5	1,6	1,3	1,7

Tafel XI: Konzentration des Pyruvats im Blut (mg%) vor und nach Glucosebelastung (0,33g/kg)

t in min	N_2	10	15	20	30	40	60	120
I_{O+L_M}								
V.K.	0,68	0,72	0,65	0,64	0,67	0,62	0,84	0,65
H.M.	0,49	0,48	0,46	0,53	0,52	0,49	0,53	0,46
S.M.	0,86	0,83	0,88	0,80	0,70	0,77	0,75	0,93
W.N.	0,86	0,86	0,86	0,87	0,86	0,87	0,78	0,58
K.T.	0,49	0,57	0,90	0,90	0,48	0,45		0,43
Z.A.	0,63	0,65	0,75	0,71	0,63	0,62	0,62	0,62
M.J.	0,56	0,64	0,70	0,73	0,74	0,70	0,76	0,58
$\bar{x}$	0,65	0,65	0,74	0,74	0,66	0,65	0,67	0,58
s	0,16	0,12	0,16	0,14	0,13	0,15	0,14	0,17
G_{O+G_M}								
D.V.	0,62	0,70	0,75	0,75	0,91	1,01	0,96	
K.K.	0,81	0,77		0,73				
H.H.	0,60	0,67	0,72	0,76	0,78	0,71	0,80	0,39
K.R.	0,82	0,82	0,85	0,75	0,98	0,89	0,75	0,48
S.W.	0,86	0,92	0,89	0,85	0,84	0,87	0,88	0,62
S.K.	0,71	0,78	0,87	0,86	0,90	0,81	0,56	0,42
P.E.	0,42	0,42	0,53	0,45	0,60	0,64	0,49	0,46
$\bar{x}$	0,69	0,72	0,76	0,74	0,83	0,82	0,74	0,52
s	0,15	0,15	0,11	0,13	0,12	0,12	0,17	0,13

Tafel XII: Serumkonzentration des freien Glycerins ($\mu\text{Mol/l}$)
vor und nach Glucosebelastung ($0,33\text{g/kg}$)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	60	120
L ₀ +L _M									
R.M.	135	135	80	75	80	75	70		
M.A.	137	137	144	130	68	39	6	8	10
W.U.	104	117	72	62	58	44	40	40	65
V.K.	91	117	94		90	90	79	65	98
H.M.	83	146	135	130	115	95	98	99	106
S.M.	112	112	104	85	73	68	75	95	200
W.N.	63	63	56	53	50	44	37	37	44
T.V.	49	43	46	35	38	31	27	27	35
K.T.	31	34	29	25	27	33	34	32	
Z.A.		66	63		42	39	28	53	78
M.J.	50	46	38	35	26	26	26	26	28
$\bar{x}$	86	92	78	72	60	53	47	48	74
s	37	42	38	37	28	24	29	31	57

$G_0 + G_M$									
B.F.	73	73	44	45	46	45	49	51	89
Z.S.		65	60	55	45	50	55	55	75
D.V.	53	70	48	39	31	25	20	15	83
K.K.	30	39	35	34	31	32	32	33	30
H.H.	38	36	35	24	20	21	17	18	41
M.A.	43	36	34	20	13	12	23	29	22
K.R.	90	72	72	90	70	70	62	70	125
S.W.	37	38	32	25	24	39	27	22	30
S.K.		32	28	28		28	28	28	36
P.E.	41	49	36	22	24	21	19	28	64
$\bar{x}$	50	51	42	40	33	34	33	35	60
s	22	18	15	22	18	18	17	19	34

Tafel XIII: Serumkonzentration der NFS ($\mu\text{Val/l}$) vor und nach Glucosebelastung ($0,33\text{g/kg}$)

t in min	N ₁	N ₂	10	15	20	30	40	60	120	
L _O	R.M.	1053	938	588	353	328	250	210	180	354
	M.A.	755		954	902	862	678	598	452	332
	W.U.	830	890	870	880	810	540	410	220	390
	V.K.	730	1000	870	800	700	620	480	310	350
	H.M.	623	1206	1184	1017	971	986	852	602	339
	S.M.	910	1020	720	470	320	240	260	220	1110
	$\bar{x}$	816	992	864	737	665	552	468	331	479
	s	151	122	204	265	279	282	236	157	310
L _M	W.N.		550	500	490	240	230	190	200	360
	T.V.	510	560	630	460	420	310	256	168	270
	K.T.	154	282	173	168	131	120	146	173	163
	Z.A.	544	473	493	410	310	200	190	220	330
	M.J.	589	542	380	260	197	138	122	106	211
	$\bar{x}$	449	481	435	358	260	200	181	173	267
	s	173	117	153	138	110	76	51	46	82
	G _O	B.F.	360	434	364	224	184	140	94	134
Z.S.			381	245	192	189	203	204	289	534
D.V.		262	256	310		172	111	70	19	388
K.K.		280	257	234	192	172	140	107	94	85
H.H.		324	419	481	219	181	133	102	116	322
$\bar{x}$		321	349	327	206	180	145	115	130	315
s		47	87	100	17	8	34	51	97	169
G _M		M.A.	456	456			310	242	240	240
	K.R.	350	368	367	301	278	222	217	212	863
	S.W.	368	460	358	283	217	161	140	110	224
	S.K.	174	269	189	177	181	120	130	208	218
	P.E.	295	412	300		148	89	97	57	342
	$\bar{x}$	328	393	323	267	227	167	165	165	387
	s	106	79	85	69	66	65	61	78	268

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASAKURA, T., NINO-MIYA, H. and YOSHIKAWA, H.: Utilization of xylitol in human erythrocytes.
in: HORECKER B.L., LANG K. and TAKAGI Y.: Symposium on pentoses and pentitols, s. Nr.41 S.158
2. BÄSSLER, K.H.: Fettgehalt der Leber nach Dauerinfusion mit Kohlenhydraten und Polyolen.
VIII. Intern. Congr. of Nutrition
Prag 1969
3. BÄSSLER, K.H., FIN-GERHUT, M., und CZOK, G.: Hemmung der Fettsäureoxydation als ein Faktor der antiketogenen Wirkung von Zuckern und Polyalkoholen.
Klin. Wschr. 44, 899 (1966)
4. BÄSSLER, K.H. und PRELLWITZ, W.: Insulin und der Verteilungsraum von Xylit bei eviscerierten Ratten.
Klin. Wschr. 42, 94 (1964)
5. BÄSSLER, K.H., PRELLWITZ, W., UNBEHAUEN, V. und LANG, K.: Xylitstoffwechsel beim Menschen. Zur Frage der Eignung von Xylit als Zuckersersatz für Diabetiker.
Klin. Wschr. 40, 791 (1962)
6. BÄSSLER, K.H. und REIMOLD, W.V.: Lactatbildung aus Zucker und Zuckeralkoholen in Erythrozyten.
Klin. Wschr. 43, 169 (1965)
7. BÄSSLER, K.H., STEIN G. und BELZER, W.: Xylitstoffwechsel und Xylitresorption. Stoffwechseladaptation als Ursache für Resorptionsbeschleunigung.
Biochem. Z. 346, 171 (1966)
8. BÄSSLER, K.H., TOUS-SAINT, W. und STEIN G.: Xylitverwertung bei Frühgeborenen, Säuglingen, Kindern und Erwachsenen.
Klin. Wschr. 44, 312 (1966)
- 8a BERG, G. BÖHLES, H. WOLF, F.: Exhalations-Untersuchungen über die Verwertung von ^{14}C -Glucose, ^{14}C -Fructose und ^{14}C -Xylit beim Zwergschwein.
Med. u. Ernähr. 13, 1 (1972)
9. BERGMAYER, H.U. und BERNDT, E.: D-Glucose. Bestimmung mit Glucose-Oxydase und Peroxydase.
In: Bergmayer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim/Bergstr. (1970) S.1172

10. BICKEL, H. und
FEKL, W.: Experimental findings on the utilization of xylitol in the heart muscle of guinea pig.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.174
11. BODE, CH. und
GOEBELL, H.: Zur Pathogenese der durch Alkohol induzierten Fetteinlagerung in die Leber.
Klin. Wschr. 49, 1201 (1971)
12. BUSE, M.G., JOHN-
SON, A.H., KUPER-
MINC, D. and
BUSE, J.: Effect of α -adrenergic blockade on insulin secretion in man.
Metabolism 19, 219 (1970)
13. CAHILL, G.F.,
JONES, E.E., LAU-
RIS, V., STEINKE,
J. and SOELDNER,
J.S.: Studies on experimental diabetes in the Wellesley Hybrid Mouse. II. Serum insulin levels and response of peripheral tissues.
Diabetologia 3, 171 (1967)
14. CERASI, E. and
LUFT, R.: Pathogenesis of diabetes mellitus.
Almquist u. Wiksell, Stockholm 1970
15. CERASI, E. and
LUFT, R.: The pathogenesis of diabetes mellitus-a proposed concept.
In: CERASI, E. and LUFT, R.: Pathogenesis of diabetes mellitus. S. 17
Almquist u. Wiksell, Stockholm 1970
16. CERASI, E., EFFEN-
DIC, S. S. and
LUFT, R.: Role of adrenergic receptors in glucose-induced insulin secretion in man.
Lancet II 1969, 301
17. CREUTZFELDT, W.: Wechselseitige Beziehungen zwischen Leber und Diabetes mellitus.
Arztl. Forsch. 15, 252 (1961)
18. CZOK, R. und LAM-
PRECHT, W.: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat, D-Glycerat-2-phosphat.
In: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. S.1407 Weinheim/Bergstr. 1970
19. DEHMEL, K.H., FÖR-
STER, H., MEHNERT,
H.: Absorption of xylitol.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr. 41 S.177

20. DIETERLE, P., WÜLFERT-HELDRICH, C., HENNER, J. und SCHWARZ, K.: Erfahrungen mit einer kolorimetrischen Methode zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren. Z. Klin. Chem. 6, 153 (1968)
21. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage Basel 1968
22. DUBACH, U.O., FEINER, E. und FORGO, J.: Orale Verträglichkeit von Xylit bei stoffwechselgesunden Probanden. Schweiz. Med. Wschr. 99, 190 (1969)
23. DUNCOMBE, W.G.: The colorimetric microdetermination of long-chain fatty acids. Biochem. J. 88, 7 (1963)
24. EGGSTEIN, M. und KREUTZ, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
25. ERDMANN, G.: The use of polyols in pediatrics. In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols, s. Nr. 41 S.342
26. FELBER, J.-P. and VANOTTI, A.: Effects of fat infusion on glucose tolerance and insulin plasma levels. Med. exp. (Basel) 10, 153 (1964)
27. FORSTER, H.: Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit. Med. u. Ernähr. 13, 7 (1972)
28. FROESCH, E.R.: The physiology and pharmacology of adipose tissue lipolysis: Its inhibition and implication for the treatment of diabetes. Diabetologia 3, 475 (1967)
29. GESSER, K.A., FORSTER, H., FRÖLS, H. und MEHNERT, H.: Zur Frage einer Wirkung von Xylit auf die Insulinsekretion des Menschen. Klin. Wschr. 45, 851 (1967)
30. GRABNER, W., BERG, G., BERGNER, D., MATZKIS, F und MAEDER, H.-U.: Über den Einfluß des Xylits auf den Fettstoffwechsel von Diabetikern. Med. u. Ernähr. 12, 126 (1971)
31. HACKEL, D.B., LEFOWITZ, H.E., FROHMAN, L.A., LIKAT, E. and SCHMIDT-NIELSEN, S.: Effect of caloric restriction on the glucose tolerance and plasma insulin of the Sand Rat. Metabolism 16, 113 (1967)

32. HALES, C.N. and RANDLE, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem. J. 88, 137 (1963)
33. HALES, C.N. and RANDLE, P.J.: Effects of low carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance test. Lancet 1963 II, 790
34. HALMAGYI, M.: Carbohydrates and polyols for energy supply of surgical patient. In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.356
35. HIRATA, Y., FUJISAWA, M., SATO, H., ASANO, T. and KATSUKI S.: Blood glucose and plasma insulin response to xylitol administered intravenously in dog. Biochem. Biophys. Res. Commun. 24, 471 (1966)
36. HIRATA, Y., FUJISAWA, M. and OGUSHI, T.: Effect of intravenous injection of xylitol on plasma insulin. In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.226
37. HOHORST, H.J.: L-(+)-Lactat. Bestimmung mit der Lactatdehydrogenase und NAD. In: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse. S.1424, Weinheim/Bergstr. 1970
38. HOLLMANN, S.: Trennung, Reinigung und Eigenschaften der mitochondrialen Xylit-Dehydrogenasen der Meerschweinchenleber. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 317, 193 (1959)
39. HOLLMANN, S.: Nicht-glykolytische Stoffwechselwege der Glucose. Stuttgart: Georg Thieme 1961
40. HORECKER, B.L.: Stoffwechselwege der Kohlenhydrate: ihre Regulierung und Bedeutung. Med. u. Ernähr. 10, 127 (1969)
41. HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: International symposium on metabolism, physiology and clinical use of pentoses and pentitols. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969

42. HOSOYA, N. and IITOYO, N.: Inducing effect of xylitol in rats. In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.197
43. HUGGET, A.S.G. and NIXON, D.A.: Use of glucose oxidase, peroxidase, and o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose. Lancet ii 1957, 368
44. ISHI, H. and SAMBE, K.: Some effects of xylitol on carbohydrate metabolism. In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.309
45. JUNGAS, R.L. and BALL, E.G.: Studies on the metabolism of adipose tissue. XII. The effect of insulin and epinephrin on free fatty acid and glycerol production in the presence and absence of glucose. Biochemistry 2, 383 (1963)
46. KOPETZ, K.: Zur Pathogenese des hepatogenen Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 48, 1259 (1970)
47. KOPETZ, K., BOTTERMANN, P., SCHWARZ, K. und EYMER, K.P.: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei Lebercirrhosen nach Glucose- und Tolbutamidbelastung. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 71,762 (1965)
48. KOPETZ, K. und WEHRMANN, P.: Stoffwechselveränderungen nach Glucose- und Tolbutamidbelastungen bei Lebercirrhosen und ihre Rolle in der Pathogenese des hepatogenen Diabetes. Klin. Wschr. 48, 1265 (1970)
49. KOSAKA, K.: Stimulation of insulin secretion by xylitol administration. In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.113
50. KUHFÄHL, E.: Einfluß von Monosacchariden und Polyalkoholen auf den Stoffwechsel unveresterter Fettsäuren des epididymalen Fettgewebes normaler und diabetischer Ratten. Acta biol. germ. Band 21, 711 (1968)

51. KUHFAHL, E., MÜLLER, F. und DETTMER, F.: Resorption und Umsatz von Xylit und seine Wirkung auf den Glucose- und Fettstoffwechsel des normalen und alloxandiabetischen Tieres. Ernährungsforschung 13, 187 (1968)
52. KUMAGAI, M.: The clinical use of xylitol in pediatrics.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.348
53. KUZUYA, T.: Some recent observations on the xylitol induced insulin secretion.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.230
54. KUZUYA, T. and KANAZAWA, Y.: Studies on the mechanism of xylitol-induced insulin secretion in dogs Diabetologia 5, 248 (1969)
55. KUZUYA T., KANAZAWA, Y. and KOSAKA, K.: Stimulation of insulin secretion by xylitol in dogs. Endocrinology 84, 200 (1969)
56. LANG, K.: Xylit als Nahrungskohlenhydrat. Med. u. Ernähr. 2, 45 (1963)
57. LANG, K.: Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung. Med. u. Ernähr. 9, 265 (1968)
- 57a LANG, K.: Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung. Klin. Wschr. 49, 233 (1971)
58. LEVINE, R.: Thoughts on pathogenesis.
In: CERASI, E. and LUFT, R.: Pathogenesis of diabetes mellitus. S.329 Almquist u. Wiksell, Stockholm 1970
59. LIKE, A.A. and MIKI, E.: Diabetic syndrome in Sand Rats. IV. Morphologic changes in islet tissue. Diabetologia 3, 143 (1967)
60. MALHERBE, C., HELLER, E., DE CAS-Insulin response during prolonged Glucose infusion. Clin. Endocrinology and Metabolism 30, 535 (1970)
PARA, M., DE HERTOGH, R. and HOET, J.J.:

61. MALAISSE, W.J.,
MALAISSE-LAGAR, F. and
MAYHEW, D.: A possible role for the adenylylcyclase
system in insulin secretion.
J. clin. Invest. 46, 1724 (1967)
62. MALAISSE, W., MA-
LAISSE-LAGAR, F.,
GERRITSEN, G.C.,
DULIN, W.E. and
WRIGHT, P.H.: Insulin secretion in vitro by the
pancreas of Chinese Hamster.
Diabetologia 3, 109 (1967)
63. MC CORMICK, D.B.
and TOUSTER, O.: The conversion in vivo of xylitol to
glycogen via the pentose pathway.
J. biol. Chem. 221, 697 (1956)
64. MEHNERT, H.: Zur parenteralen und oralen Applika-
tion der Zuckeraustauschstoffe Fruc-
tose, Sorbit und Xylit bei Diabetikern.
Med. u. Ernähr. 11, 77 (1970)
65. MEHNERT, H.,
SUMMA, J.D., und
FORSTER, H.: Untersuchungen zum Xylitstoffwechsel
bei gesunden, leberkranken und
diabetischen Personen.
Klin. Wschr. 42, 382 (1964)
66. MELLINGHOFF, C.H.: Über die Verwendbarkeit des Xylits als
Diabetikerersatzzucker.
Klin. Wschr. 39, 447 (1961)
67. MIKI, E., LIKE,
A.A., STEINKE, J.
and SOBELMAN, J.S.: Diabetic syndrome in Sand Rats. II. Vari-
ability and association with diet.
Diabetologia 3, 135 (1967)
68. MONTAGUE, W. and
TAYLOR, K.W.: Pentitols and insulin release by iso-
lated rat islets of Langerhans.
Biochem. J. 109, 333 (1968)
69. MONTAGUE, W.,
HOWELL, S.L. and
TAYLOR, K.W.: Pentitols and the mechanism of insulin
release.
Nature 215, 1088 (1967)
70. MÜLLER, F., STRACK, E.,
KUHFAHL, E. und
DEITMER, D.: Der Stoffwechsel von Xylit bei norma-
len und diabetischen Kaninchen.
Z. ges. exp. Med. 142, 338 (1967)
71. OTTENS, M., LACKAS, N.,
REIKOWSKI, H. und
RICHMOND, S.: Lebercirrhose und Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1433 (1966)

72. OHNUKI, M.: Preventing effect of xylitol on suppression of adrenocortical function by steroid therapy.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.334
73. OHTA, Y.: Prevention of cholin deficiency fatty liver of rats with xylitol.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.275
74. OPITZ, K.: Über den Einfluß von Zucker, Zuckeralkoholen und verwandten Substanzen auf die Fettmobilisierung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. 255, 192 (1966)
75. PASCHEMI, S. und OPITZ, K.: Die Beeinflussung der Insulinhypoglykämie durch Xylit.
Z. ges. exp. Med. 148, 22 (1968)
76. PETERSON, B. and HELLMANN, B.: Long term effects of restricted caloric intake on pancreatic islet tissue in obese-hyperglycemic mice.
Metabolism 11, 342 (1962)
77. PORTE, D.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrin in man.
J. Clin. Invest. 46, 86 (1967)
78. RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N. and NEWSHOLME, E.A.: The glucose-fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
Lancet 1963 I, 785
79. RENOLD, A.E., BURR, J. and STAUFFACHER, W.: On the pathogenesis of diabetes mellitus. Possible usefulness of spontaneous hyperglycemic syndroms in animals.
In: CERASI, E. and LUFT, R.: Pathogenesis of diabetes mellitus. S.215
Almquist u. Wiksell, Stockholm 1970
80. SAAMAN, N.A., STONE, D.B. and ECKHARDT, R.D.: Serum glucose, insulin and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis.
Arch. Intern. 124, 149 (1969)

81. SAMOLS, E.,
MARRI, G. and
MARKS, V.: Promotion of insulin secretion by
glucagon.
Lancet 1965, 415
82. SCHMIDT, B., FIN-
GERHUT, M. und
LANG, K.: Über den Stoffwechsel mit radioaktiv
markiertem Xylit bei der Ratte.
Klin Wschr. 42, 1073 (1964)
83. SCHULTIS, K. DIED-
RICHSON, W. und
HAHN, O.: Xylit in der Stoffwechselführung von
Streßzuständen.
Med. u. Ernähr. 11, 59 (1970)
84. SCHULTIS, K. and
GESER, C.A.: Observations on the anticatabolic
effect of xylitol in the posttrau-
matic phase.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TA-
KAGI, Y.: Symposium on pentoses and
pentitols. s. Nr.41 S.378
85. SIREK, O.V., VIGAS, M., NIKI, A., NIKI, H. and SIREK, A.: Beta-adrenergic stimulation and insulin
release in dogs following HB 419
Diabetologia 5, 207 (1969)
86. SPITZ, J. and
RUBINSTEIN, A.: The metabolism of xylitol in healthy
subjects and patients with renal
disease.
Med. u. Ernähr. 11, 84 (1970)
87. SUSSMAN, K.E. and
VAUGHAN, G.D.: Insulin release after ACTH, Glucagon
and adenosin-3,5'-phosphat (cyclic AMP)
in the perfused isolated rat pancreas.
Diabetes 16, 449 (1967)
88. SUTHERLAND, E.W. and ROBINSON, G.A.: The role of cyclic AMP in the control
of carbohydrate metabolism.
Diabetes 18, 797 (1969)
89. TOUSSAINT, W.,
ROGGENKAMP, H.
und BÄSSLER, K.H.: Behandlung der Ketonämie im Kindes-
alter mit Xylit.
Z. Kinderheilk. 98, 146 (1967)
90. TOUSTER, O., REY-
NOLDS, V.H. and
HUTCHESON, R.M.: The reduction of L-Xylulose to xylitol
by guinea pig liver mitochondria.
J. biol. Chem. 221, 697 (1956)
91. TOUSTER, O.: The uronic acid pathway and its defect
in essential pentosuria.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TA-
KAGI, Y.: Symposium on pentoses and
pentitols. s. Nr.41 S.79

92. UEKUSA, M., TOSEN, T., OHBA, M., AKAMATSU, T., NARAHAIRA, N. and KODAIRA, S.: Effect of xylitol administration on levels of blood sugar and plasma free amino acids following abdominal surgery.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.388
93. WINEGRAD, A.J., CLEMENTS, R.S., BEISSWENGER, P.J. and BURDEN-RUSEL, C.L.: The activity of the glucuronic acid pathway in human and experimental Diabetes.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.258
94. WOLF, H.P., QUEISSER, W. und BECK, K.: Der initiale Phosphatabfall im Serum von Gesunden und Leberkranken nach intravenöser Verabreichung von Hexosen und Zuckeralkoholen.
Klin. Wschr. 47, 1084 (1969)
95. YAMAGATA, S., GO-TO, Y., OHNEDA, A., ANZAI, M., KAWASHIMA, S., KIKUCHI, J., CHIBA, M., MARAHAMA, Y., YAMAUCHI, Y., TOYATA, T., FUKUHARA, N., and SATO, S.: Difference in metabolic effects of D-ribose and xylitol in diabetic state.
In: HORECKER, B.L., LANG, K., and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.326
96. YAMAGATA, S., GO-TO, Y., OHNEDA, A., ANZAI, M., KAWASHIMA, S., CHIBA, M., MARAHAMA, Y., and YAMAUCHI, Y.: Clinical effects of xylitol on carbohydrate and lipid metabolism in diabetes.
Lancet 1965 II, 918
97. YOSHIKAWA, K.: Xylitol infusion related to pathophysiology in anesthesia.
In: HORECKER, B.L., LANG, K. and TAKAGI, Y.: Symposium on pentoses and pentitols. s. Nr.41 S.365

L E B E N S L A U F

Am 30. Januar 1948 wurde ich, Benno Ludwig Übelmesser, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Benno Übelmesser und dessen Ehefrau Anny in Weiden i.d.Opf. geboren. Nach Besuch der Volksschule und des altsprachlichen Zweiges des Augustinus - Gymnasiums in Weiden legte ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen - Nürnberg auf, wo ich im Juli 1968 die naturwissenschaftliche, im März 1970 die ärztliche Vorprüfung bestand. Mit Beginn des 1. klinischen Semesters wechselte ich an die Ludwig - Maximilians - Universität München über. Hier begann ich im Oktober 1970 an der II. Medizinischen Klinik meine Doktorarbeit, deren experimenteller Teil im Herbst 1972 abgeschlossen werden konnte.

Im Sommer 1973 legte ich die Ärztliche Prüfung ab.

